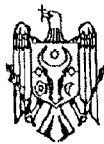




MD/EP 3371190 T2 2022.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3371190 (13) T2

(51) Int. Cl: **C07D 487/04** (2006.01.01)
C07D 519/00 (2006.01.01)
A61K 31/519 (2006.01.01)
A61P 25/00 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
A61P 37/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0887 (22) Data de depozit: 2016.11.04 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16805238.9, 2016.11.04 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3371190, 2018.09.12 (31) Numărul cererii prioritare: 201562252050 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.11.06 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 09/2022, 2022.09.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 13/2022, 2022.03.30 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 10/2018, 2018.10.31
(71) Solicitant: INCYTE CORPORATION, US (72) Inventatori: SHVARTSBART Artem, US; SHEPARD Stacey, US; COMBS Andrew P., US; SHAO Lixin, US; FALAHATPISHEH Nikoo, US; ZOU Ge, US; BUESKING Andrew W., US; SPARKS Richard B., US; YUE Eddy W., US; JALLURI Ravi, US (73) Titular: INCYTE CORPORATION, US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Compuși heterociclici ca inhibitori PI3K-gamma

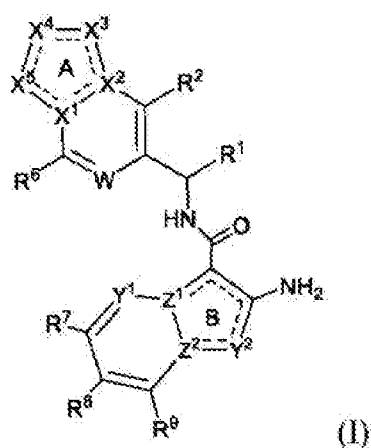
(57) Rezumat:

1

Această cerere de brevet se referă la compuși cu Formula (I):

2

MD/EP 3371190 T2 2022.09.30



sau la săruri acceptabile farmaceutic sau stereoizomeri ai acestora, care sunt inhibitori de PI3K- γ care sunt utili pentru tratamentul tulburărilor cum ar fi bolile autoimune, cancerul, bolile cardiovasculare, și bolile neurodegenerative.

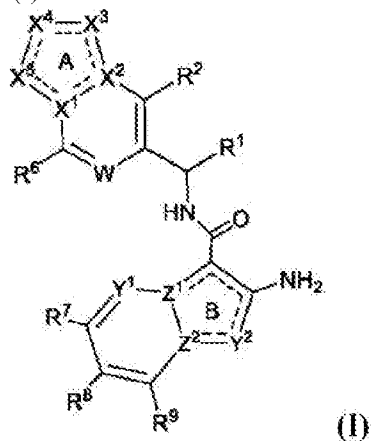
Revendicări: 28

(54) Heterocyclic compounds as pi3k-gamma inhibitors

(57) Abstract:

1

This application relates to compounds of Formula (I):



2

cardiovascular diseases, and neurodegenerative diseases.

Claims: 28

or pharmaceutically acceptable salts or stereoisomers thereof, which are inhibitors of PI3K- γ which are useful for the treatment of disorders such as autoimmune diseases, cancer,

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

- 5 Prezența invenție furnizează compuși heterociclici care modulează activitatea fosfoinozitidei 3-kinază-gama (PI3K γ) și sunt utili în tratamentul bolilor care au legătură cu activitatea PI3K γ incluzând, de exemplu, boli autoimune, cancer, boli cardiovasculare, și boli neurodegenerative.

FUNDAL

- 10 Fosfoinozitida 3-kinază (PI3K) aparține unei familii mari de kinaze de semnalizare lipidă care fosforilează fosfoinozitide la poziția D3 a inelului inozitol (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). PI3K sunt divizate în trei clase (clasa I, II, și III) în conformitate cu structura, reglarea și specificitatea substratului lor. PI3K-urile de clasă I, care includ PI3K α , PI3K β , PI3K γ , și PI3K δ , sunt o familie de lipide și protein kinaze de specificitate duală care catalizează fosforilarea fosfatidilinozito-4,5-bisfosfatului (PIP₂) dând naștere la fosfatidilinozito-3,4,5-trisfosfat (PIP₃). PIP₃ funcționează ca un al doilea mesager care controlează un număr de procese celulare, incluzând creșterea, supraviețuirea, adeziunea și migrația.
- 15 Toate cele patru clase I de izoforme PI3K există ca heterodimeri compuși dintr-o subunitate catalitică (p110) și o subunitate regulatoare strâns asociată care controlează expresia, activarea, și localizarea subcelulară a acestora. PI3K α , PI3K β , și PI3K δ se asociază cu o subunitate regulatoare cunoscută ca p85 și sunt activate de factori de creștere și citokine printr-un mecanism dependent de tirozin kinază (Jimenez, și colab., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62) în timp ce PI3K γ se asociază cu două subunități regulatoare (p101 și p84) și activarea sa este condusă prin activarea receptorilor cuplați la proteina G (Brock, și colab., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3K α și PI3K β sunt exprimate ubicuitar. În contrast, PI3K γ și PI3K δ sunt exprimate predominant în leucocite (Vanhaesebroeck, și colab., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4): 194-204).

- 25 Expresia de PI3K γ este în principal restricționată la sistemul hematopoietic, deși ea poate fi de asemenea detectată la un nivel mai scăzut în endoteliu, inimă și creier. Knock-out-ul PI3K γ sau dead knock kinaza la șoareci sunt normale și fertile și nu prezintă nici un fenotip advers evident. Analiza la nivelul celular indică faptul că PI3K γ este necesară pentru producția de (3,4,5)P₃ PtdIN-uri induse de ligandul GPCR, chemotaxie și explozia respiratorie în neutrofile. Macrofagele PI3K γ -nule și celulele dendritice prezintă migrație redusă către diferite chimioatracțanți. Celulele T deficiente în PI3K γ prezintă o producție alterată de citokine ca răspuns la stimularea cu anti-CD3 sau Con A. PI3K γ care funcționează în aval receptorul A3A de adenozină este critică pentru degranularea susținută a mastocitelor indusă de reticularea FC ϵ R1 cu IgE. PI3K γ este de asemenea esențială pentru supraviețuirea eozinofilelor (Ruckle și colab., Nat. Rev. Medicament Discovery, 2006, 5, 903-918)

- 35 Dat fiind tiparul său unic de expresie și funcțiile celulare, rolul potențial al PI3K γ în diferite modele de boli autoimune și inflamatorii a fost investigat cu unelte genetice și farmacologice. În modelele de astm și alergie, șoarecii PI3K γ ^{-/-} sau șoarecii tratați cu inhibitor PI3K γ au prezentat o capacitate defectuoasă de a genera hipersensibilitate de contact și reacții de hipersensibilitate de tip întârziat. În aceste modele, s-a arătat că PI3K γ este important pentru recrutarea neutrofilelor și eozinofilelor la căile respiratorii și degranularea mastocitelor (vezi de exemplu Laffargue și colab., Immunity, 2002, 16, 441-451; Prete și colab., The EMBO Journal, 2004, 23, 3505-3515; Pinho și colab., L. Leukocyte Biology, 2005, 77, 800-810; Thomas și colab., Eur. J. Immunol. 2005, 35, 1283-1291; Doukas și colab., J. Pharmacol. Exp Ther. 2009, 328, 758-765).

- 45 În două modele diferite de pancreatită acută, ablația genetică a PI3K γ a redus semnificativ extinderea leziunii/necrozei celulei acinare și infiltrarea neutrofilelor fără nici un impact asupra funcției secretoare de acini pancreatici izolați (Lupia și colab., Am. J. Pathology, 2004, 165, 2003-2011). Șoarecii PI3K γ ^{-/-} au fost protejați pe larg în patru modele diferite de artrită reumatoidă (CIA, α -CII-IA, transfer de ser K/BxN și TNF transgenic) și inhibarea PI3K γ a suprimat progresul inflamației și deteriorării articulare în modelele CIA și α -CII-IA (vezi de exemplu, Camps și colab., Nat. Medicine, 2005, 11, 939-943; Randis și colab., Eur. J. Immunol, 2008, 38, 1215-1224; Hayer și colab., FASEB J., 2009, 23, 4288-4298). În modelul MRL-lpr la șoarece de lupus eritematos sistemic uman, inhibarea PI3K γ a redus glomerulonefrita și a prelungit durata de viață (Barber și colab., Nat. Medicine, 2005, 9, 933-935).

- 50 Există dovezi care sugerează că inflamație cronică din cauza infiltrării cu celule derivate din mieloide este o componentă cheie în progresul bolilor neurodegenerative, cum ar fi boala Alzheimer (AD) (Giri și colab., Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, 289, C264-C276; El Khoury și colab., Nat. Med., 2007, 13, 432-438). În linie cu această sugestie, s-a arătat că inhibarea PI3K γ atenuează acumularea indusă de A β (1-40) a astrocitelor și microgliilor activate în hipocamp și previne deficitul cognitiv indus de peptide și disfuncția sinaptică într-un model la șoarece de AD (Passos și colab., Brain Behav. Immun. 2010, 24, 493-501). S-a arătat de asemenea că deficiența sau inhibarea PI3K γ întârzie debutul și atenuează simptomele în encefalomielita autoimună experimentală la șoareci, un model la șoarece de

scleroză multiplă umană, care este o altă formă de boală neurodegenerativă (vezi *de exemplu*, Rodrigues și colab., J. Neuroimmunol. 2010, 222, 90-94; Berod și colab., Euro. J. Immunol. 2011, 41, 833-844; Comerford și colab., PLOS one, 2012, 7, e45095; Li și colab., Neuroscience, 2013, 253, 89-99).

Inflamația cronică a fost recunoscută formal ca unul dintre semnele distinctive pentru multe tipuri diferite de cancere. Corespunzător, medicamentele anti-inflamatorii selective reprezintă o nouă clasă de terapii anti-cancer (Hanahan și Weinberg, Cell, 2011, 144, 646-674). Deoarece s-a raportat că PI3K γ mediază diferite procese inflamatorii, a fost de asemenea investigat rolul său ca o țintă oncologică imună. Un studiu recent a raportat că deficiența de PI3K γ a suprimat creșterea tumorii în modelele singeneice de cancer pulmonar, cancer pancreatic și melanom (LLC, PAN02 și B16). Deficiența sau inhibarea PI3K γ a inhibat de asemenea creșterea tumorii într-un model de cancer la sân spontan (Schmid și colab., Cancer Cell, 2011, 19, 715-727). Un alt studiu a raportat că deficiența PI3K γ ar putea ameliora inflamația și creșterea tumorii la șoarecii care au cancer la colon asociat cu colită, (Gonzalez-Garcia și colab., Gastroenterology, 2010, 138, 1373-1384). Analiza mecanicistă detaliată indică faptul că infiltrarea tumorii prin celulele mieloide CD11b⁺ poate cauza inflamația protumorigenică la situsurile tumorale și PI3K γ în celulele mieloide este critică în semnalizarea medierii diferiților chimioatracanți în aducerea celulelor la tumoare (Schmid și colab., Cancer Cell, 2011, 19, 715-727). Alte studii sugerează că PI3K γ este de asemenea necesară pentru diferențierea celulelor mieloide naive în macrofagele M2 la situsurile tumorale. Macrofagele M2 promovează creșterea tumorii și progresul prin secreția de factori imunosupresivi cum ar fi arginaza 1, care depletează micromediul tumoral de arginină, promovând prin urmare moartea celulei T și inhibarea celulei NK (Schmidt și colab., Cancer Res. 2012, 72 (Suppl 1: Rezumat, 411; Kaneda și colab., Cancer Res., 74 (Suppl 19: Abstract 3650)).

În plus față de rolul său potențial în promovarea micromediului protumorigenic, PI3K γ poate juca un rol direct în celulele canceroase. S-a raportat că PI3K γ este necesară pentru semnalizarea de la herpesvirusul asociat sarcomului Kaposi codificat de creșterea oncogenă și tumorală vGPCR într-un model la șoarece de sarcom (Martin și colab., Cancer Cell, 2011, 19, 805-813). S-a sugerat de asemenea că PI3K γ ar fi necesar pentru creșterea T-ALL (Subramanjam și colab., Cancer Cell, 2012, 21, 459-472), celulelor PDAC și HCC (Falasca și Maffucci, Frontiers in Physiology, 2014, 5, 1-10). Mai mult, într-un sondaj al mutațiilor conducătoare în cancerul pancreatic, gena PI3K γ a fost găsită că conține a doua cea mai mare notată mutație conducătoare predictată (R839C) dintre setul genelor neidentificate anterior ca conducătoare în cancerul pancreatic (Carter și colab., Cancer Biol. Ther. 2010, 10, 582-587).

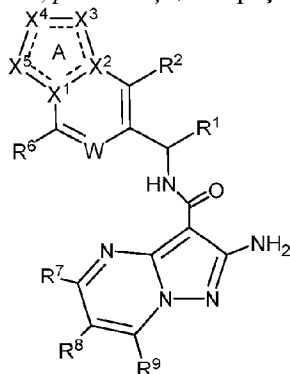
În final, s-a raportat de asemenea că deficiența de PI3K γ oferă protecție animalelor experimentale în diferite modele de boli cardiovasculare. De exemplu, lipsa de PI3K γ ar reduce contractarea mușchiului neted evocată de angiotensiune și, prin urmare, ar proteja șoarecii de hipertensiunea indusă de angiotensiune (Vecchione și colab., J. Exp. Med. 2005, 201, 1217-1228). În modelele riguroase de infarct miocardic la animale, inhibarea PI3K γ a furnizat cardioprotecție puternică, reducerea dezvoltării infarctului și conservarea funcționării miocardiale (Doukas și colab., Proc. Natl. Acad. Sci. SUA, 2006, 103, 19866-19871).

Din aceste motive, există o necesitate de a dezvolta noi inhibitori PI3K γ care pot fi utilizați pentru tratamentul bolilor cum ar fi cancer, tulburări autoimune, și boli inflamatorii și cardiace. această cerere este direcționată spre această necesitate și altele.

WO 2013/154878 și WO 2015/051241 descriu unii compuși heterociclici care sunt inhibitori de PI3K γ și PI3K δ .

REZUMAT

Prezenta invenție se referă la, *printre alții*, compuși cu Formula (II):



(II)

sau săruri acceptabile farmaceutic, în care membrii constituenți sunt definiți aici.

Prezenta invenție mai furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus cu Formula II, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

Prezenta invenție mai furnizează compuși cu Formula II, și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, pentru utilizare în metode pentru tratarea unei boli sau unei tulburări asociate cu expresia sau activitatea anormală a kinazei PI3K γ la un pacient prin administrarea către un pacient a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula II, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia.

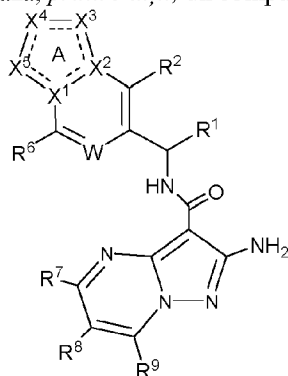
Prezenta invenție mai furnizează un compus cu Formula II, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratarea unei tulburări sau boli cum s-a definit în revendicări.

Prezenta invenție mai furnizează utilizarea unui compus cu Formula II, sau a unei săruri acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru prepararea unui medicament pentru utilizare în oricare din metodele descrise aici.

DESCRIERE DETALIATĂ

Compuși

Prezenta invenție furnizează, *printre alții*, un compus cu Formula II:



(II)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; în care:

X¹ și X² sunt fiecare în mod independent C sau N, cu condiția ca X¹ și X² nu sunt simultan N;

X³ este N, NR^{3a}, sau CR³;

X⁴ este N, NR^{4a}, sau CR⁴;

X⁵ este N, NR^{5a}, sau CR⁵;

W este CH sau N;

este o legătură singură sau o legătură dublă pentru a menține inelul A fiind aromatic;

R¹ este H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆ sau heterocicloalchil cu 4-10 membri, în care alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, și heterocicloalchilul cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent;

R² este OR¹³, cicloalchil C₃₋₆, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, sau heteroaril cu 5-10 membri, în care cicloalchilul C₃₋₆, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀, și heteroarilul cu 5-10 membri ai R² sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R^j selectați în mod independent;

R³, R⁴, R⁵ și R⁶ sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, și S(O)₂NR^aR^a, în care alchilul C₁₋₆, alchenilul C₂₋₆, alchinilul C₂₋₆, arilul C₆₋₁₀, cicloalchilul C₃₋₁₀, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄, cicloalchilul C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R³, R⁴, R⁵, și R⁶ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^{3a}, R^{4a}, și R^{5a} sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, și S(O)₂NR^aR^a, în care alchilul C₁₋₆, alchenilul C₂₋₆, alchinilul C₂₋₆, haloalchilul C₁₋₆, arilul C₆₋₁₀, cicloalchilul C₃₋₁₀, heteroarilul cu 5-10 membri,

heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchilul C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^{3a}, R^{4a}, și R^{5a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

R⁷ este selectat dintre H, halo, CN, -OH, -C(O)O(alchil C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alchil C₁₋₄),
 5 - C(O)N(alchil C₁₋₄)₂, (alchil C₁₋₄)C(O)NH-, (alchil C₁₋₄)C(O)-, alchiltio C₁₋₄-, -NH(alchil C₁₋₄), -N(alchil C₁₋₄)₂, alchil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄-, -SO₂(alchil C₁₋₄), -SO₂NH(alchil C₁₋₄),
 - SO₂N(alchil C₁₋₄)₂, (alchil C₁₋₄)SO₂NH-, heterocicloalchil cu 4-10 membri, și heteroaril cu 5-10 membri,
 în care -C(O)O(alchil C₁₋₄), -C(O)NH(alchil C₁₋₄), -C(O)N(alchil C₁₋₄)₂, (alchil C₁₋₄)C(O)NH-, (alchil C₁₋₄)C(O)-, alchiltio C₁₋₄-,
 10 alchiltio C₁₋₄-, -NH(alchil C₁₋₄), -N(alchil C₁₋₄)₂, alchil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄-, -SO₂(alchil C₁₋₄), -SO₂NH(alchil C₁₋₄), -SO₂N(alchil C₁₋₄)₂, (alchil C₁₋₄)SO₂NH-,
 heterocicloalchil cu 4-10 membri, și grupări heteroaril cu 5-10 membri ai R⁷ sunt fiecare substituiți
 opțional cu 1 sau 2 substituenți R^q selectați în mod independent;

R⁸ și R⁹ sunt fiecare în mod independent H, halo, CN, -OH, -C(O)O(alchil C₁₋₄), -C(O)NH₂,
 - C(O)NH(alchil C₁₋₄), -C(O)N(alchil C₁₋₄)₂, (alchil C₁₋₄)C(O)NH-, (alchil C₁₋₄)C(O)-, alchiltio C₁₋₄-,
 15 - NH(alchil C₁₋₄), -N(alchil C₁₋₄)₂, alchil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄-, -SO₂(alchil C₁₋₄),
 -SO₂NH(alchil C₁₋₄), -SO₂N(alchil C₁₋₄)₂, și (alchil C₁₋₄)SO₂NH-, în care grupările -C(O)O(alchil C₁₋₄),
 - C(O)NH(alchil C₁₋₄), -C(O)N(alchil C₁₋₄)₂, (alchil C₁₋₄)C(O)NH-, (alchil C₁₋₄)C(O)-, alchiltio C₁₋₄-,
 - NH(alchil C₁₋₄), -N(alchil C₁₋₄)₂, alchil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄-, -SO₂(alchil C₁₋₄),
 -SO₂NH(alchil C₁₋₄), -SO₂N(alchil C₁₋₄)₂ și (alchil C₁₋₄)SO₂NH- de R⁸ și R⁹ sunt fiecare substituite
 20 opțional cu 1 sau 2 substituenți R^q selectați în mod independent;

fiecare R¹² este o grupare alchil C₁₋₆ selectată în mod independent;

R¹³ este H sau alchil C₁₋₆ substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q selectați în mod independent;

fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆,
 aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil
 25 C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10
 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchilul C₁₋₆, alchenilul C₂₋₆, alchinilul C₂₋₆, arilul C₆₋₁₀, cicloalchilul C₃₋₁₀,
 heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchilul
 C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil
 C₁₋₄- ai R^a sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R^d selectați în mod independent;
 30 sau orice doi substituenți R^a împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare
 heterocicloalchil cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituită opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^h;

fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, aril
 C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-,
 cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-
 35 alchil C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c,
 OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c,
 NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NW^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c și
 S(O)₂NR^cR^c; în care alchilul C₁₋₄, haloalchilul C₁₋₄, haloalcoxiul C₁₋₄, arilul C₆₋₁₀, cicloalchilul C₃₋₁₀,
 heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchilul
 C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil
 C₁₋₄- ai R^b sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^d selectați în mod
 40 independent;

fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆,
 aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil
 45 C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10
 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchilul C₁₋₆, alchenilul C₂₋₆, alchinilul C₂₋₆, arilul C₆₋₁₀, cicloalchilul C₃₋₁₀,
 heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchilul
 C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchilul C₁₋₄- și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-
 alchil C₁₋₄- ai R^c sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R^f selectați în mod
 50 independent;

sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare
 heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în
 mod independent;

fiecare R^d este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, cicloalchil C₃₋₁₀,
 55 heterocicloalchil cu 4-10 membri, CN, NH₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c,
 OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cC(O)OR^c, C(=NR^c)NR^cR^c,
 NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, și S(O)₂NR^cR^c, în care
 alchilul C₁₋₄, cicloalchilul C₃₋₁₀ și heterocicloalchilul cu 4-10 membri ai R^d sunt fiecare substituiți
 suplimentar opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^q selectați în mod independent;

fiecare R^f este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆,
 60 aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil

- C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, și S(O)₂NR^gR^g; în care alchilul C₁₋₄-, haloalchilul C₁₋₄-, alchenilul C₂₋₆-, alchinilul C₂₋₆-, arilul C₆₋₁₀-, cicloalchilul C₃₋₁₀-, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchilul C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^f sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți Rⁿ selectați în mod independent; fiecare R^g este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆-, haloalchil C₁₋₄-, alchenil C₂₋₆-, alchinil C₂₋₆-, aril C₆₋₁₀-, alchinil C₃₋₁₀-, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchilul C₁₋₆-, alchenilul C₂₋₆-, alchinilul C₂₋₆-, arilul C₆₋₁₀-, cicloalchilul C₃₋₁₀-, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchilul C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄- și (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^h sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^p selectați în mod independent; fiecare R^h este selectat dintre alchil C₁₋₆-, cicloalchil C₃₋₁₀-, heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C₆₋₁₀-, heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C₁₋₄-, haloalchil C₁₋₆-, alchenil C₂₋₆-, alchinil C₂₋₆-, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, și S(O)₂NRⁱRⁱ, în care alchilul C₁₋₆-, cicloalchilul C₃₋₁₀-, heterocicloalchilul cu 4-7 membri, arilul C₆₋₁₀-, heteroarilul cu 5-6 membri, cicloalchilul C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroarilul cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchilul cu 4-7 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^h sunt fiecare substituiți suplimentar opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent; sau două grupări R^h atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri luate împreună cu atomul de carbon la care ele sunt atașate formează un cicloalchil C₃₋₆ sau un heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S; fiecare substituent R^j este selectat în mod independent dintre cicloalchil C₃₋₆-, aril C₆₋₁₀-, heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C₂₋₄-, alchinil C₂₋₄-, halo, alchil C₁₋₄-, haloalchil C₁₋₄-, CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, și S(O)₂NR^kR^k; fiecare Rⁿ este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₄-, haloalchil C₁₋₄-, halo, CN, R^o, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, și S(O)₂NR^oR^o; și fiecare R^e, Rⁱ, R^k, R^o sau R^p este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₄-, haloalchil C₁₋₄-, alchenil C₂₋₄-, alchinil C₂₋₄-, cicloalchil C₃₋₆-, aril C₆₋₁₀-, și heteroaril cu 5 sau cu 6 membri; în care alchilul C₁₋₄-, haloalchilul C₁₋₄-, alchenilul C₂₋₄-, alchinilul C₂₋₄-, cicloalchilul C₃₋₆-, arilul C₆₋₁₀-, heteroarilul cu 5 sau cu 6 membri ai R^e, Rⁱ, R^k, R^o sau R^p sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q selectați în mod independent; sau orice doi substituenți R^e împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent; sau orice doi substituenți R^g împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent; sau orice doi substituenți Rⁱ împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent; sau orice doi substituenți R^k împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent; sau orice doi substituenți R^o împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent; și fiecare R^q este selectat în mod independent dintre OH, CN, -COOH, NH₂, halo, alchil C₁₋₄-, alcoxi C₁₋₄-, alchiltio C₁₋₄-, fenil, heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil C₃₋₆-, NHR¹², NR¹²R¹², și haloalcoxi C₁₋₄-, în care alchilul C₁₋₄-, fenilul și heteroarilul cu 5-6 membri ai R^q sunt fiecare substituiți opțional cu OH, CN, -COOH, NH₂, alcoxi C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-, și heterocicloalchil cu 4-6 membri;

în care „cicloalchil“ se referă la hidrocarburi ciclice nearomatice incluzând grupări ciclizate alchil și/sau alchenil care includ grupări mono sau policiclice alchil și/sau alchenil și spirocicluri.

În unele realizări:

- 5 R^7 , R^8 , și R^9 sunt fiecare în mod independent H, halo, CN, -OH, -C(O)O(alchil C_{1-4}), -C(O)NH₂,
- C(O)NH(alchil C_{1-4}), -C(O)N(alchil C_{1-4})₂, (alchil C_{1-4})C(O)NH-, (alchil C_{1-4})C(O)-, alchiltio C_{1-4} ,
- NH(alchil C_{1-4}), -N(alchil C_{1-4})₂, alchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , -SO₂(alchil
10 C_{1-4}), -SO₂NH(alchil C_{1-4}), -SO₂N(alchil C_{1-4})₂, și (alchil C_{1-4})SO₂NH-, în care grupările -C(O)O(alchil
 C_{1-4}), - C(O)NH(alchil C_{1-4}), -C(O)N(alchil C_{1-4})₂, (alchil C_{1-4})C(O)NH-, (alchil C_{1-4})C(O)-, alchiltio C_{1-4} ,
- NH(alchil C_{1-4}), -N(alchil C_{1-4})₂, alchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , -SO₂(alchil C_{1-4}),
-SO₂NH(alchil C_{1-4}), -SO₂N(alchil C_{1-4})₂ și (alchil C_{1-4})SO₂NH- ale R^7 , R^8 , și R^9 , sunt fiecare substituite
opțional cu 1 sau 2 substituenți R^q selectați în mod independent.

În unele realizări, X^1 este C; și X^2 este C.

În unele realizări, X^1 este N; și X^2 este C.

În unele realizări, X^1 este C; și X^2 este N.

- 15 În unele realizări, X^3 este N.

În unele realizări, X^3 este NR^{3a}.

În unele realizări, X^3 este CR³.

În unele realizări, X^4 este N.

În unele realizări, X^4 este NR^{4a}.

- 20 În unele realizări, X^4 este CR⁴.

În unele realizări, X^5 este N.

În unele realizări, X^5 este NR^{5a}.

În unele realizări, X^5 este CR⁵.

În unele realizări, W este CH.

- 25 În unele realizări, W este N.

În unele realizări, W este CH; X^1 este C; X^2 este N; X^3 este CR³; X^4 este N; și X^5 este CR⁵.

În unele realizări, W este CH; X^1 este C; X^2 este C; X^3 este NR^{3a}; X^4 este N; și X^5 este CR⁵.

În unele realizări, W este CH; X^1 este C; X^2 este C; X^3 este N; X^4 este NR^{4a}; și X^5 este CR⁵.

- 30 În unele realizări, R^1 este H, cicloalchil C_{3-6} , haloalchil C_{1-6} sau alchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^1 este H sau alchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^1 este alchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^1 este metil, etil sau 1-propil.

În unele realizări, R^1 este metil.

- 35 În unele realizări, R^2 este OR¹³, aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 5-10 membri, sau heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivul aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 5-10 membri, și heteroaril cu 5-10 membri ai R^2 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R^j selectați în mod independent.

În unele realizări, R^2 este OR¹³, aril C_{6-10} , sau heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivul aril C_{6-10} sau heteroaril cu 5-10 membri al R^2 este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R^j selectați în mod independent.

- 40 În unele realizări, R^2 este OR¹³ sau aril C_{6-10} ; în care respectivul aril C_{6-10} al R^2 este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent.

În unele realizări, R^2 este alcoxi C_{1-6} , fenil, sau heteroaril monociclic cu 5-6 membri; în care respectivul aril C_{6-10} sau heteroaril monociclic cu 5-6 membri ai R^2 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent.

- 45 În unele realizări, R^2 este alcoxi C_{1-6} sau fenil, în care respectivul fenil al R^2 este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent.

În unele realizări, R^2 este alcoxi C_{1-6} , fenil, heterocicloalchil cu 5-6 membri, sau heteroaril monociclic cu 5-6 membri; în care respectivul aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 5-6 membri, heteroaril monociclic cu 5-6 membri ai R^2 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent.

- 50 În unele realizări, R^2 este heterocicloalchil cu 5-6 membri care este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent.

În unele realizări, R^2 este 1,1-dioxidotiomorfolin-4-il substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți R^j selectați în mod independent.

- 55 În unele realizări, R^2 este etoxi, 1,1-dioxidotiomorfolino substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți alchil C_{1-4} selectați în mod independent, sau fenil substituit opțional cu halo.

În unele realizări, R^2 este etoxi sau fenil substituit opțional cu halo.

În unele realizări, R^2 este 1,1-dioxidotiomorfolino substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți alchil C_{1-4} selectați în mod independent.

- 60 În unele realizări, R^2 este 2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino.

În unele realizări, fiecare R^j este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , $NHOR^k$, OR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, și $S(O)_2NR^kR^k$.

În unele realizări, fiecare R^k este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , și haloalchil C_{1-4} .

În unele realizări, fiecare R^j este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alchilamino C_{1-4} , și di(alchil C_{1-4})amino.

În unele realizări, fiecare R^j este în mod independent alchil C_{1-4} sau halo.

În unele realizări, fiecare R^j este în mod independent alchil C_{1-4} .

În unele realizări, fiecare R^j este în mod independent metil.

În unele realizări, fiecare R^j este în mod independent halo.

În unele realizări, R^2 este etoxi, fenil, sau 3-fluorofenil.

În unele realizări, R^{3a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care alchilul C_{1-6} , alchenilul C_{2-6} , alchinilul C_{2-6} , haloalchilul C_{1-6} , arilul C_{6-10} , cicloalchilul C_{3-10} , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchilul C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent.

În unele realizări, R^{3a} este H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent. În unele realizări, fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OH, NH_2 , $NHOR^c$, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $S(O)_2R^c$ și $S(O)_2NR^cR^c$. În unele realizări, fiecare R^b este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-4} , OH, OR^c , CN, $C(O)NR^cR^c$, și NR^cR^c . În unele realizări, fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^{3a} este H, metil, izopropil, izobutil, $-CH_2C\equiv CCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, benzil, ciclobutil, $-CH_2-(1\text{-metil-1H-pirazol-3-il})$, sau $-CH_2CH_2-(\text{morfolin-4-il})$.

În unele realizări, R^3 este H, halo, CN, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^3 este H sau alchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^3 este H, metil, sau etil.

În unele realizări, R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care alchilul C_{1-6} , alchenilul C_{2-6} , alchinilul C_{2-6} , haloalchilul C_{1-6} , arilul C_{6-10} , cicloalchilul C_{3-10} , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C_{6-10} -alchilul C_{1-4-} , cicloalchilul C_{3-10} -alchilul C_{1-4-} , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchilul C_{1-4-} , (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchilul C_{1-4-} ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent.

În unele realizări, R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} , în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent.

În unele realizări, R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care respectivul alchil C_{1-6} și (heteroaril cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent.

În unele realizări, fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OH, NH_2 , $NHOR^c$, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $S(O)_2R^c$ și $S(O)_2NR^cR^c$. În unele realizări, fiecare R^b este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-4} , OH, OR^c , CN, NR^cR^c , și $C(O)NR^cR^c$. În unele realizări, fiecare R^c este în mod independent H sau alchil C_{1-6} , sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent.

În unele realizări, R^{4a} este H, metil, etil, izopropil, izobutil, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, ciclobutil, benzil, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2$ -(1-metil-1H-pirazol-3-il), sau $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -(morfolin-4-il).

În unele realizări, R^4 este selectat dintre H, halo, CN, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care alchilul C_{1-6} , alchenilul C_{2-6} , alchinilul C_{2-6} , haloalchilul C_{1-6} , haloalcoxiul C_{1-6} , arilul C_{6-10} , cicloalchilul C_{3-10} , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchilul C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^4 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent.

În unele realizări, R^4 este selectat dintre H, halo, CN, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} , în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^4 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent.

În unele realizări, R^4 este H, halo, CN, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^4 este H sau alchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^5 este H, halo, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^5 este H, halo, sau alchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^5 este H, bromo, cloro, fluoro, metil, etil, n-propil, sau izopropil. În unele realizări, R^5 este H, bromo, sau metil.

În unele realizări, R^6 este H, halo, CN, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^6 este halo, CN, sau alchil C_{1-6} .

În unele realizări, R^6 este selectat dintre cloro, CN, și metil.

În unele realizări, R^7 este H, heterocicloalchil cu 4-10 membri, sau heteroaril cu 5-10 membri, în care heterocicloalchilul cu 4-10 membri și heteroarilul cu 5-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R^q selectați în mod independent.

În unele realizări, R^7 este H, heterocicloalchil cu 5-6 membri, sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicloalchilul cu 5-6 membri și heteroarilul cu 5-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R^q selectați în mod independent.

În unele realizări, R^7 este H, piperidinil, sau piridil, în care grupările piperidinil și piridil sunt fiecare substituite opțional cu 1 sau 2 substituenți R^q selectați în mod independent.

În unele realizări, R^7 este H, piperidinil, sau piridil, în care grupările piperidinil și piridil sunt fiecare substituite opțional cu 1 sau 2 grupări selectate în mod independent dintre alchil C_{1-4} și alcoxi C_{1-4} , în care gruparea alchil C_{1-4} este substituită opțional cu OH.

În unele realizări, R^7 este H, piperidin-1-il, sau piridin-3-il, în care grupările piperidin-1-il și piperidin-3-il sunt fiecare substituite opțional cu 1 sau 2 grupări selectate în mod independent dintre alchil C_{1-4} și alcoxi C_{1-4} , în care gruparea alchil C_{1-4} este substituită opțional cu OH.

În unele realizări, R^7 , R^8 , și R^9 sunt fiecare H.

În unele realizări:

R^1 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^2 este heterocicloalchil cu 5-6 membri substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent;

fiecare R^j este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , NHOR^k , OR^k , $\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, NHR^k , NR^kR^k , $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, și $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$;

R^{3a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care alchilul C_{1-6} , alchenilul C_{2-6} , alchinilul C_{2-6} , haloalchilul C_{1-6} , arilul C_{6-10} , cicloalchilul C_{3-10} , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchilul C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care alchilul C_{1-6} , alchenilul C_{2-6} , alchinilul C_{2-6} , haloalchilul C_{1-6} , arilul C_{6-10} , cicloalchilul C_{3-10} , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchilul C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați independent;

R^3 este H sau alchil C_{1-6} ;

R⁴ este H sau alchil C₁₋₆;
 R⁵ este H, halo, alchil C₁₋₆, sau haloalchil C₁₋₆;
 R^{5a} este H sau alchil C₁₋₆;
 R⁶ este H, halo, CN, alchil C₁₋₆, sau haloalchil C₁₋₆; și
 5 R⁷ este H, halo, CN, alchil C₁₋₆, sau haloalchil C₁₋₆.

În unele realizări:

- R¹ este alchil C₁₋₆;
 R² este heterocicloalchil cu 5-6 membri, în care respectivul heterocicloalchil cu 5-6 membri al R² este
 10 substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți R¹ selectați în mod independent;
 fiecare R^j este în mod independent alchil C₁₋₄;
 R^{3a} este H, alchil C₁₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₇, fenil-alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil
 C₁₋₄, și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C₁₋₄; în care respectivul alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₇, fenil-
 alchil C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄, și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C₁₋₄ ai
 R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R¹ selectați în mod independent;
 15 R^{4a} este selectat dintre H, alchil C₁₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₇, fenil-alchil C₁₋₄₋, și (heteroaril cu 5-6
 membri)-alchil C₁₋₄₋; în care respectivul alchil C₁₋₆ și (heteroarilul cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^{4a} sunt
 fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;
 R³ este H sau alchil C₁₋₆;
 R⁴ este H sau alchil C₁₋₆;
 20 R^{5a} este H sau alchil C₁₋₆;
 R⁵ este H, halo, sau alchil C₁₋₆;
 R⁶ este halo, CN, sau alchil C₁₋₆;
 R⁷ este H; R⁸ este H; R⁹ este H;
 fiecare R^b este selectat în mod independent dintre alchil C₁₋₄, OH, OR^c, CN, și NR^cR^c, și C(O)NR^cR^c; și
 25 fiecare R^c este în mod independent H sau alchil C₁₋₆;
 sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare
 heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în
 mod independent.

În unele realizări:

- R¹ este H sau alchil C₁₋₆;
 R² este OR¹³, aril C₆₋₁₀, sau heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivul aril C₆₋₁₀ sau heteroaril cu 5-10
 membri ai R² este fiecare substituit opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R^j selectați în mod
 independent;
 fiecare R^j este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₄,
 35 alchinil C₂₋₄, NHOR^k, OR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k,
 NR^kC(O)R^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, și S(O)₂NR^kR^k;
 R^{3a} este selectat dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀,
 heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil
 C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋; în care
 40 alchilul C₁₋₆, alchenilul C₂₋₆, alchinilul C₂₋₆, haloalchilul C₁₋₆, arilul C₆₋₁₀, cicloalchilul C₃₋₁₀, heteroarilul cu
 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchilul C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋,
 (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^{3a} sunt
 fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;
 R^{4a} este selectat dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀,
 45 heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil
 C₁₋₄₋, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋; în care
 alchilul C₁₋₆, alchenilul C₂₋₆, alchinilul C₂₋₆, haloalchilul C₁₋₆, arilul C₆₋₁₀, cicloalchilul C₃₋₁₀, heteroarilul cu
 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄₋, cicloalchilul C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄₋,
 (heteroarilul cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄₋, (heterocicloalchilul cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄₋ ai R^{4a} sunt
 50 fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;
 R³ este H sau alchil C₁₋₆;
 R⁴ este H sau alchil C₁₋₆;
 R⁵ este H, halo, alchil C₁₋₆, sau haloalchil C₁₋₆;
 R^{5a} este H sau alchil C₁₋₆;
 55 R⁶ este H, halo, CN, alchil C₁₋₆, sau haloalchil C₁₋₆; și
 R⁷ este H, halo, CN, alchil C₁₋₆, sau haloalchil C₁₋₆.

În unele realizări:

- R¹ este alchil C₁₋₆;
 R² este alcoxi C₁₋₆, fenil, sau heteroaril monociclic cu 5-6 membri; în care respectivul fenil sau heteroaril
 60 monociclic cu 5-6 membri ai R² sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R¹ selectați în
 mod independent;

fiecare R^1 este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , $NHOR^k$, OR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, și $S(O)_2NR^kR^k$;

fiecare R^k este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , și haloalchil C_{1-4} ;

- 5 R^{3a} este H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;
- 10 fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OH, NH_2 , $NHOR^c$, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $S(O)_2R^c$ și $S(O)_2NR^cR^c$;
- 15 R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;
- 20 R^3 este H sau alchil C_{1-6} ;
 R^4 este H sau alchil C_{1-6} ;
 R^{5a} este H sau alchil C_{1-6} ;
- 25 R^5 este H, halo, sau alchil C_{1-6} ;
 R^6 este halo, CN, sau alchil C_{1-6} ;
 R^7 este H; R^8 este H; R^9 este H; și
 fiecare R^c este în mod independent H sau alchil C_{1-6} ;
 sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent.

În unele realizări:

- 30 R^1 este alchil C_{1-6} ;
 R^2 este alcoxi C_{1-6} sau fenil, în care respectivul fenil al R^2 este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent;
- 35 fiecare R^j este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alchilamino C_{1-4} , și di(alchil C_{1-4})amino;
- 40 R^{3a} este H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;
- 45 R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care respectivul alchil C_{1-6} și (heteroarilul cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;
- 50 R^3 este H sau alchil C_{1-6} ;
 R^4 este H sau alchil C_{1-6} ;
 R^{5a} este H sau alchil C_{1-6} ;
 R^5 este H, halo, sau alchil C_{1-6} ;
 R^6 este halo, CN, sau alchil C_{1-6} ;
 R^7 este H; R^8 este H; R^9 este H;
- 55 fiecare R^b este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-4} , OH, OR^c , CN, și NR^cR^c , și $C(O)NR^cR^c$; și
 fiecare R^c este în mod independent H sau alchil C_{1-6} ;
 sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent.

În unele realizări:

- 60 R^1 este alchil C_{1-6} ;
 R^2 este alcoxi C_{1-6} sau fenil, în care respectivul fenil al R^2 este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent;
- 65 fiecare R^j este în mod independent halo;
- 70 R^{3a} este H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^{4a} este selectat dintre H, alchil C₁₋₆, alchil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₇, fenil-alchil C₁₋₄, și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄; în care respectivul alchil C₁₋₆ și (heteroarilul cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄ ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

R³ este H sau alchil C₁₋₆;

R⁴ este H sau alchil C₁₋₆;

R^{5a} este H sau alchil C₁₋₆;

R⁵ este H, halo, sau alchil C₁₋₆;

R⁶ este halo, CN, sau alchil C₁₋₆;

R⁷ este H; R⁸ este H; R⁹ este H;

fiecare R^b este selectat în mod independent dintre C₁₋₄, OH, OR^c, CN, și NR^cR^c, și C(O)NR^cR^c; și

fiecare R^c este în mod independent H sau alchil C₁₋₆;
sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent.

În unele realizări:

R¹ este metil;

R² este etoxi, fenil, sau 3-fluorofenil;

fiecare R^j este în mod independent halo;

R^{3a} este H, metil, izopropil, izobutil, -CH₂C≡CCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, benzil, ciclobutil, -CH₂-(1-metil-1H-pirazol-3-il), sau -CH₂CH₂-(morfolin-4-il);

R³ este H sau metil;

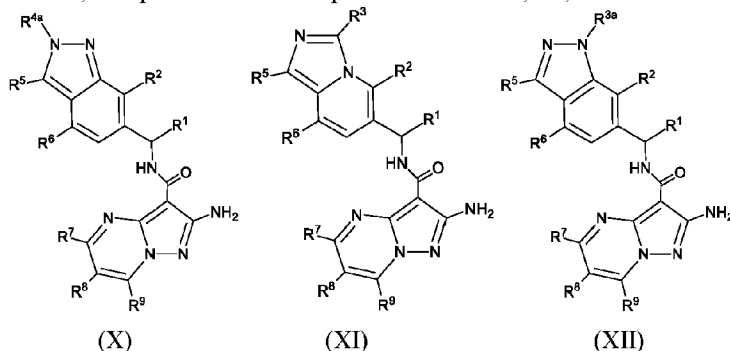
R^{4a} este H, metil, etil, izopropil, izobutil, -CH₂C≡CCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂NH₂, ciclobutil, benzil, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂-(1-metil-1H-pirazol-3-il), sau -CH₂C(O)-(morfolin-4-il);

R⁵ este H, bromo, sau metil;

R⁶ este cloro, CN, sau metil; și

R⁷ este H; R⁸ este H; R⁹ este H.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula X, XI, sau XII:



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care:

R¹ este alchil C₁₋₆;

R² este alcoxi C₁₋₆, fenil, heterocicloalchil monociclic cu 5-6 membri, heteroaril monociclic cu 5-6 membri; în care respectivii aril C₆₋₁₀, heterocicloalchil monociclic cu 5-6 membri, și heteroaril monociclic cu 5-6 membri ai R² sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R¹ selectați în mod independent;

fiecare R^j este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₄, alchil C₂₋₄, NHOR^k, OR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, și S(O)₂NR^kR^k;

fiecare R^k este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₄, și haloalchil C₁₋₄;

R³ este H sau alchil C₁₋₆;

R^{3a} este H, alchil C₁₋₆, alchil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₇, fenil-alchil C₁₋₄, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄, și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C₁₋₄; în care respectivul alchil C₁₋₆, alchil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₇, fenil-alchil C₁₋₄, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄, și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C₁₋₄ ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, CN, OH, NH₂, NHOR^c, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, S(O)₂R^c și S(O)₂NR^cR^c;

R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

5 R^3 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^4 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^{5a} este H sau alchil C_{1-6} ;

R^5 este H, halo, sau alchil C_{1-6} ;

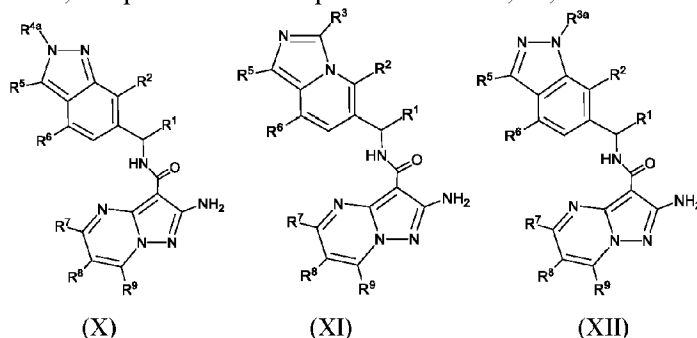
R^6 este halo, CN, sau alchil C_{1-6} ;

10 R^7 , R^8 , R^9 sunt fiecare H; și

fiecare R^c este în mod independent H sau alchil C_{1-6} ;

sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent.

15 În unele realizări, compusul este un compus cu Formula X, XI, sau XII:



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care:

R^1 este alchil C_{1-6} ;

20 R^2 este alcoxi C_{1-6} , fenil, heterocicloalchil monociclic cu 5-6 membri, sau heteroaril monociclic cu 5-6 membri; în care respectivul aril C_{6-10} sau heteroaril monociclic cu 5-6 membri ai R^2 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent;

fiecare R^j este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , $NHOR^k$, OR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, și $S(O)_2NR^kR^k$;

25 fiecare R^k este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , și haloalchil C_{1-4} ;

R^3 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^{3a} este H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OH, NH_2 , $NHOR^c$, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $S(O)_2R^c$ și $S(O)_2NR^cR^c$;

35 R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^3 este H sau alchil C_{1-6} ;

40 R^4 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^{5a} este H sau alchil C_{1-6} ;

R^5 este H, halo, sau alchil C_{1-6} ;

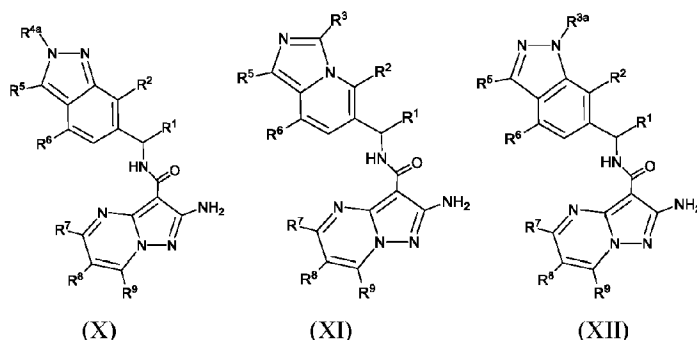
R^6 este halo, CN, sau alchil C_{1-6} ;

R^7 , R^8 , R^9 sunt fiecare H; și

45 fiecare R^c este în mod independent H sau alchil C_{1-6} ;

sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula X, XI, sau XII:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

R^1 este alchil C_{1-6} ;

R^2 este alcoxi C_{1-6} , fenil, sau heteroaril monociclic cu 5-6 membri; în care respectivul aril C_{6-10} sau heteroaril monociclic cu 5-6 membri al R^2 este fiecare substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^1 selectați în mod independent;

fiecare R^1 este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , $NHOR^k$, OR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, și $S(O)_2NR^kR^k$;

fiecare R^k este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , și haloalchil C_{1-4} ;

R^3 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^{3a} este H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OH, NH_2 , $NHOR^c$, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $S(O)_2R^c$ și $S(O)_2NR^cR^c$;

R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^3 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^4 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^{5a} este H sau alchil C_{1-6} ;

R^5 este H, halo, sau alchil C_{1-6} ;

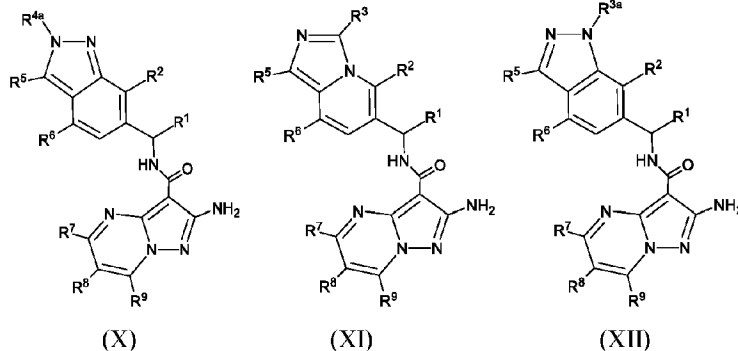
R^6 este halo, CN, sau alchil C_{1-6} ;

R^7 , R^8 , R^9 sunt fiecare H; și

fiecare R^c este în mod independent H sau alchil C_{1-6} ;

sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula X, XI, sau XII:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

R^1 este alchil C_{1-6} ;

R^2 este alcoxi C_{1-6} sau fenil, în care respectivul fenil al R^2 este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^1 selectați în mod independent;

fiecare R^j este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , amino, alchilamino C_{1-4} , și di(alchil C_{1-4})amino;

R^3 este H sau alchil C_{1-6} ;

5 R^{3a} este H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

10 R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} ; în care respectivul alchil C_{1-6} și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^3 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^4 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^{5a} este H sau alchil C_{1-6} ;

15 R^5 este H, halo, sau alchil C_{1-6} ;

R^6 este halo, CN, sau alchil C_{1-6} ;

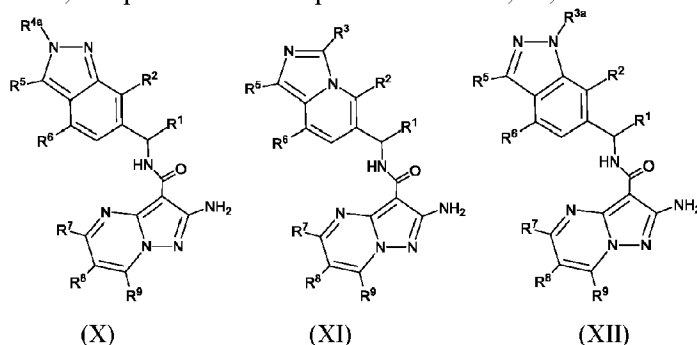
R^7 , R^8 , R^9 sunt fiecare H;

fiecare R^b este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-4} , OH, OR^c , CN, și NR^cR^c , și $C(O)NR^cR^c$; și

fiecare R^c este în mod independent H sau alchil C_{1-6} ;

20 sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituieți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula X, XI, sau XII:



25 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

R^1 este alchil C_{1-6} ;

R^2 este alcoxi C_{1-6} sau fenil, în care respectivul fenil al R^2 este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent;

fiecare R^j este în mod independent halo;

30 R^3 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^{3a} este H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

35 R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} ; în care respectivul alchil C_{1-6} și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^3 este H sau alchil C_{1-6} ;

40 R^4 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^{5a} este H sau alchil C_{1-6} ;

R^5 este H, halo, sau alchil C_{1-6} ;

R^6 este halo, CN, sau alchil C_{1-6} ;

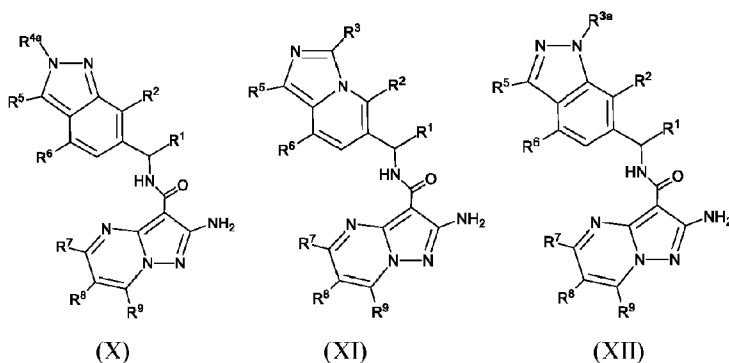
R^7 , R^8 , R^9 sunt fiecare H;

fiecare R^b este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-4} , OH, OR^c , CN, și NR^cR^c , și $C(O)NR^cR^c$; și

fiecare R^c este în mod independent H sau alchil C_{1-6} ;

sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituieți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent.

50 În unele realizări, compusul este un compus cu Formula X, XI, sau XII:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

R^1 este metil;

R^2 este etoxi, fenil, 3-fluorofenil, sau 2-metil-1,1-dioxidotiormolino;

5 fiecare R^j este în mod independent halo;

R^3 este H sau metil;

R^{3a} este H, metil, izopropil, izobutil, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, benzil, ciclobutil, $-\text{CH}_2-(1\text{-metil-1H-pirazol-3-il})$, sau $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{morfolin-4-il})$;

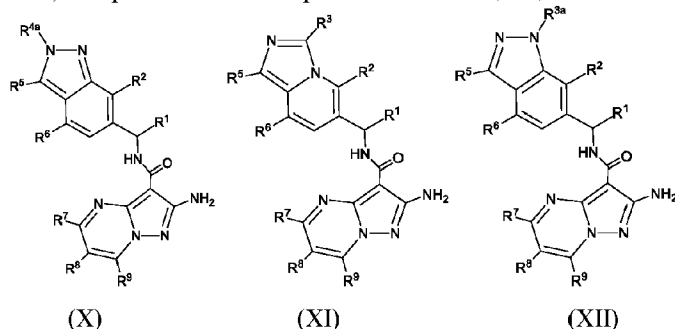
10 R^{4a} este H, metil, etil, izopropil, izobutil, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, ciclobutil, benzil, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(1\text{-metil-1H-pirazol-3-il})$, sau $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-(\text{morfolin-4-il})$;

R^5 este H, bromo, sau metil;

R^6 este cloro, CN, sau metil; și

15 R^7 , R^8 , și R^9 sunt fiecare H.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula X, XI, sau XII:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

R^1 este metil;

20 R^2 este etoxi, fenil, sau 3-fluorofenil;

fiecare R^j este în mod independent halo;

R^3 este H sau metil;

R^{3a} este H, metil, izopropil, izobutil, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, benzil, ciclobutil, $-\text{CH}_2-(1\text{-metil-1H-pirazol-3-il})$, sau $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{morfolin-4-il})$;

25 R^{4a} este H, metil, etil, izopropil, izobutil, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, ciclobutil, benzil, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(1\text{-metil-1H-pirazol-3-il})$, sau $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-(\text{morfolin-4-il})$;

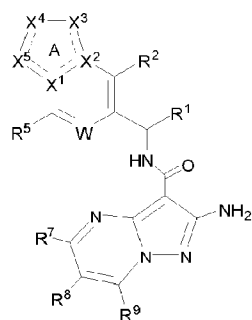
R^5 este H, bromo, sau metil;

30 R^6 este cloro, CN, sau metil; și

R^7 , R^8 , și R^9 sunt fiecare H.

Compusul invenției este un compus cu Formula (II):

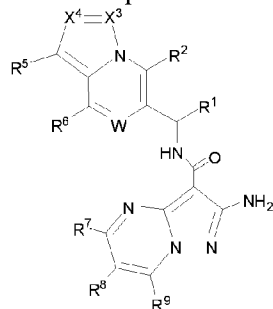
18



(II)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

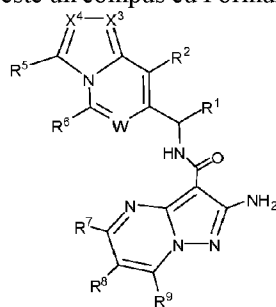
În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (III):



(III)

5 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

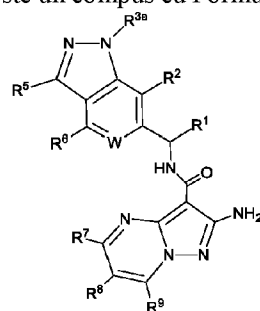
În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (IV):



(IV)

sau o sare acceptabilă farmaceutic sau stereoisomer al acestuia.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (V):

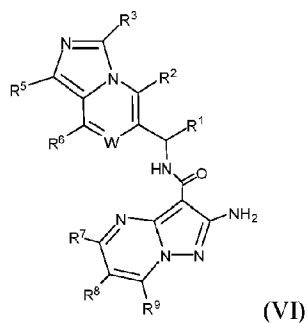


(V)

10

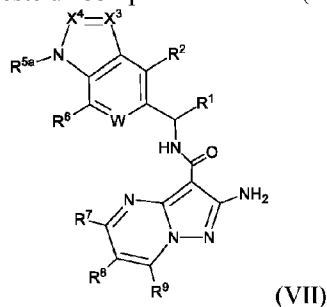
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (VI):



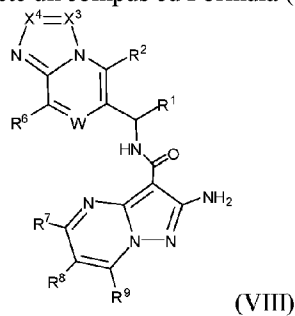
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (VII):



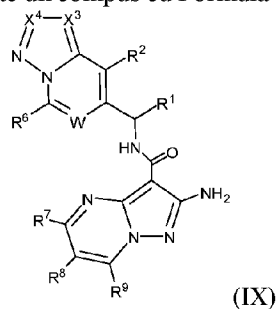
5 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (VIII):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

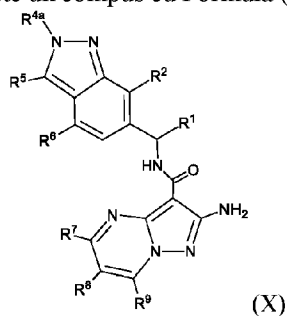
În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (IX):



10

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (X):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (X), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^{4a} este H, alchil C_{1-6} , alchilul C_{2-6} , benzil, cianometil, 2-metoxietil, 2-hidroxietyl, ciclobutil, ciclopentil, 2-amino-2-oxoetil, N,N-dimetil-2-amino-2-oxoetil, (1-metil-1H-pirazol-3-il)metil, 2-morfolinoetil, 2-morfolino-2-oxoetil sau 2-aminoetil.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (X), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^2 este etoxi sau fenil substituit opțional cu halo.

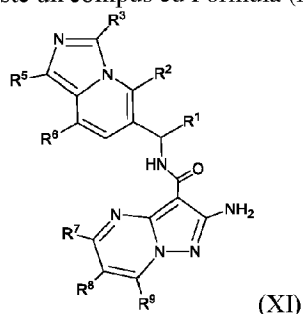
În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (X), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^1 este metil.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (X), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^5 este H, Br sau metil.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (X), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^6 este metil, CN sau Cl.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (X), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^7 , R^8 și R^9 sunt fiecare H.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (XI):



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (XI), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^{4a} este H, alchil C_{1-6} , alchilul C_{2-6} , benzil, cianometil, 2-metoxietil, 2-hidroxietyl, ciclobutil, ciclopentil, 2-amino-2-oxoetil, N,N-dimetil-2-amino-2-oxoetil, (1-metil-1H-pirazol-3-il)metil, 2-morfolinoetil, 2-morfolino-2-oxoetil sau 2-aminoetil.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (XI), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^2 este etoxi, 1,1-dioxidotiormorfolino substituit opțional cu 1 sau 2 substituenți alchil C_{1-4} selectați în mod independent, sau fenil substituit opțional cu halo.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (XI), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^2 este etoxi sau fenil substituit opțional cu halo.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (XI), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^1 este metil.

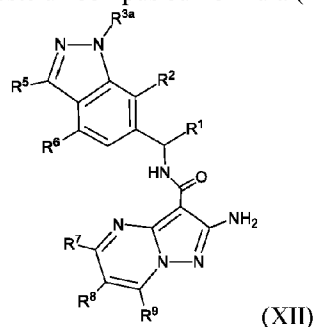
În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (XI), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^5 este H, Br sau metil.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (XI), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^6 este metil, CN sau Cl.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (XI), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^7 este H, piperidin-1-il, sau piridin-3-il substituit opțional cu alchil C_{1-4} sau alcoxi C_{1-4} , în care gruparea alchil C_{1-4} este substituită cu OH.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (XI), sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care R^7 , R^8 și R^9 sunt fiecare H.

În unele realizări, compusul este un compus cu Formula (XII):



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

În unele realizări, compusul este 2-amino-N-((S)-1-(8-cloro-5-((R)-2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

În unele realizări, compusul este 2-amino-N-((S)-1-(8-cloro-5-((S)-2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Se apreciază în plus că anumite caracteristici ale invenției, care sunt, pentru claritate, descrise în contextul de realizări separate, pot fi de asemenea furnizate în combinație într-o singură realizare. Invers, diferite caracteristici ale invenției care sunt, pentru concizie, descrise în contextul unei singure realizări, pot fi de asemenea furnizate separat sau în orice subcombinație adecvată.

Termenul „cu n membri” unde n este un număr întreg descrie de obicei numărul de atomi care formează inelul într-un radical unde numărul de atomi care formează inelul este n. De exemplu, piperidinul este un exemplu al unui inel heterocicloalchil cu 6 membri, pirazolul este un exemplu al unui inel heteroaril cu 5 membri, piridilul este un exemplu al unui inel heteroaril cu 6 membri, și 1,2,3,4-tetrahidro-naftalena este un exemplu al unei grupări cicloalchil cu 10 membri.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „substituit opțional” înseamnă nesubstituit sau substituit. Substituenții sunt selectați în mod independent, și substituția poate fi la orice poziție accesibilă chimic. Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „substituit” înseamnă că un atom de hidrogen este îndepărtat și înlocuit cu un substituent. Un singur substituent divalent, de exemplu, oxo, poate înlocui doi atomi de hidrogen. Trebuie să se înțeleagă că substituția la un atom dat este limitată de valență.

Prin definiție, termenul „C_{n-m}” indică un interval care include obiectivele finale, în care n și m sunt întregi și au indicat numărul de atomi de carbon. Exemplele includ C₁₋₄, C₁₋₆, și altele asemenea.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchil C_{n-m}”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare hidrocarbură saturată care poate fi de catenă liniară sau ramificată, având de la n până la m atomi de carbon. Exemple de radical alchil includ, dar nu sunt limitate la, grupări chimice cum ar fi metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, *terț*-butil, izobutil, *sec*-butil; omologi superiori cum ar fi 2-metil-1-butil, n-pentil, 3-pentil, n-hexil, 1,2,2-trimetilpropil, și altele asemenea. În unele realizări, gruparea alchil conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, de la 1 până la 4 atomi de carbon, de la 1 până la 3 atomi de carbon, sau 1 până la 2 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „alchenil C_{n-m}” se referă la o grupare alchil având una sau mai multe legături duble carbon-carbon și având de la n până la m atomi de carbon. Exemple de grupări alchenil includ, dar nu se limitează la, etenil, n-propenil, izopropenil, n-butenil, *sec*-butenil, și altele asemenea. În unele realizări, radicalul alchenil conține 2 până la 6, 2 până la 4, sau 2 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „alchil C_{n-m}” se referă la o grupare alchil având una sau mai multe legături triple carbon-carbon și având de la n până la m atomi de carbon. Exemple de grupări alchil includ, dar nu se limitează la, etinil, propin-1-il, propin-2-il, și altele asemenea. În unele realizări, radicalul alchil conține 2 până la 6, 2 până la 4, sau 2 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilen C_{n-m}”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare de legătură alchil divalentă având de la n până la m atomi de carbon. Exemple de grupări alchilen includ, dar nu se limitează la, etan-1,1-diil, etan-1,2-diil, propan-1,1-diil, propan-1,3-diil, propan-1,2-diil, butan-1,4-diil, butan-1,3-diil, butan-1,2-diil, 2-metilpropan-1,3-diil, și altele asemenea. În unele realizări, radicalul alchilen conține 2 până la 6, 2 până la 4, 2 până la 3, 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 2 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alcoxi C_{n-m}”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare cu formula -O-alchil, în care gruparea alchil are n până la m atomi de carbon. Exemple de grupări alcoxi includ, dar nu se limitează la, metoxi, etoxi, propoxi (de exemplu, n-propoxi și izopropoxi), butoxi (de exemplu, n-butoxi și *terț*-butoxi), și altele asemenea. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „alchilamino C_{n-m}” se referă la o grupare cu formula -NH(alchil), în care gruparea alchil are de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon. Exemple de grupări alchilamino includ, dar nu se limitează la, N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino (de exemplu, N-(n-propil)amino și N-izopropilamino), N-butilamino (de exemplu, N-(n-butil)amino și N-(*terț*-butil)amino), și altele asemenea.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „amino” se referă la o grupare cu formula -NH₂.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „aril”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare hidrocarbură aromatică, care poate fi monociclică sau policiclică (de exemplu, având 2, 3 sau 4 inele condensate). Termenul „aril C_{n-m}” se referă la o grupare aril având de la n

to m atomi în inelul de carbon. Grupările aril includ, de exemplu, fenil, naftil, antracenil, fenantrenil, indanil, indenil, și altele asemenea. În unele realizări, grupările aril au de la 6 până la 10 atomi de carbon. În unele realizări, gruparea aril este fenil sau naftil.

5 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „di(C_{n-m}-alchil)amino” se referă la o grupare cu formula -N(alchil)₂, în care cele două grupări alchil au fiecare, în mod independent, de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, fiecare grupare alchil are în mod independent 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „halo” se referă la F, Cl, Br, sau I. În unele realizări, un halo este F, Cl, sau Br.

10 Așa cum s-a utilizat în acest document, „haloalcoxi C_{n-m}” se referă la o grupare cu formula -O-haloalchil având de la n până la m atomi de carbon. Un exemplu de grupare haloalcoxi este OCF₃. În unele realizări, gruparea haloalcoxi este doar fluorinat. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

15 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „haloalchil C_{n-m}”, utilizat singur sau în combinație cu alți termeni, se referă la o grupare alchil având de la un atom de halogen până la 2s+1 atomi de halogen care pot fi identici sau diferiți, unde „s” este numărul de atomi de carbon din gruparea alchil, în care gruparea alchil are de la n până la m atomi de carbon. În unele realizări, gruparea haloalchil este doar fluorinat. În unele realizări, gruparea alchil are 1 până la 6, 1 până la 4, sau 1 până la 3 atomi de carbon.

20 Așa cum s-a utilizat în acest document, „cicloalchil” se referă la hidrocarburi ciclice nearomatice incluzând grupări alchil și/sau alchenil ciclizate. Grupările cicloalchil pot include grupări mono sau policiclice (de exemplu, având 2, 3 sau 4 inele condensate) și spirocicluri. Grupările cicloalchil pot avea 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sau 10 atomi de carbon care formează inelul (C₃₋₁₀). În unele realizări, cicloalchilul este un cicloalchil monociclic sau biciclic C₃₋₁₀. În unele realizări, cicloalchilul este un cicloalchil monociclic C₃₋₇. Exemplele de grupări cicloalchil includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentenil, ciclohexenil, ciclohexadienil, cicloheptatrienil, norbornil, norpinil, norcarnil, și altele asemenea. În unele realizări, cicloalchilul este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil.

30 Așa cum s-a utilizat în acest document, „heteroaril” se referă la un heterociclu aromatic monociclic sau policiclic având cel puțin un membru al inelului heteroatom selectat dintre sulf, oxigen, și azot. În unele realizări, inelul heteroaril are 1, 2, 3, sau 4 membri heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele realizări, orice N care formează inelul într-un radical heteroaril poate fi un N-oxid. În unele realizări, heteroarilul este un heteroaril monociclic sau biciclic cu 5-10 membri având 1, 2, 3 sau 4 membri heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele realizări, heteroarilul este un heteroaril 5-6 monociclic având 1 sau 2 membri heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, sulf și oxigen. În unele realizări, heteroarilul este un inel heteroaril cu cinci membri sau cu șase membri. Un inel heteroaril cu cinci membri este un heteroaril cu un inel având cinci atomi în inel în care unul sau mai mulți (de exemplu, 1, 2, sau 3) atomi din inel sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S. Exemple de inel heteroaril cu cinci membri sunt tienil, furil, pirolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, izotiazolil, izoxazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, și 1,3,4-oxadiazolil. Un inel heteroaril cu șase membri este un heteroaril cu un inel având șase atomi în inel în care unul sau mai mulți (de exemplu, 1, 2, sau 3) atomi din inel sunt selectați în mod independent dintre N, O, și S. Exemple de inel heteroaril cu șase membri sunt piridil, pirazinil, pirimidinil, triazinil și piridazinil.

45 Așa cum s-a utilizat în acest document, „heterocicloalchil” se referă la heterocicluri monociclice sau policiclice nearomatice având unul sau mai mulți heteroatomi care formează inelul selectați dintre O, N, sau S. Incluse în heterocicloalchil sunt grupările heterocicloalchil monociclice cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri. Grupările heterocicloalchil pot include de asemenea spirocicluri. Exemple de grupări heterocicloalchil includ pirolidin-2-onă, 1,3-izoxazolidin-2-onă, piranil, tetrahidropuran, oxetanil, azetidil, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxidoti-morfolin-4-il, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il, 1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il, 1,1-dioxid-1,2,5-tiadiazepan-5-il, piperazinil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, piperidinil, pirolidinil, izoxazolidinil, izotiazolidinil, pirazolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil, imidazolidinil, azepanil, benzazapenă, și altele asemenea. Atomii de carbon care formează inelul și heteroatomii unei grupări heterocicloalchil pot fi substituiți opțional cu oxo sau sulfido (de exemplu, C(O), S(O), C(S), sau S(O)₂, etc.). Gruparea heterocicloalchil poate fi atașată printr-un atom de carbon care formează inelul sau printr-un heteroatom care formează inelul. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 3 legături duble. În unele realizări, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 2 legături duble. De asemenea incluși în definiția heterocicloalchilului sunt radicali care au unul sau mai multe inele aromatice condensate (*adică*, având o legătură în comun cu) la inelul cicloalchil, de exemplu, derivați benzo sau tienil de piperidină, morfolină, azepină, etc. O grupare heterocicloalchil conținând un inel aromatic fuzionat poate fi atașată prin orice atom care formează inelul incluzând un

atom care formează inelul al inelului aromatic condensat. În unele realizări, heterocicloalchilul este un heterocicloalchil monociclic cu 4-6 membri având 1 sau 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre azot, oxigen, sau sulf și având unul sau mai mulți membri oxidat în inel. În unele realizări, heterocicloalchilul este un heterocicloalchil monociclic sau biciclic cu 4-10 membri având 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi selectați în mod independent dintre azot, oxigen, sau sulf și având unul sau mai mulți membri oxidat în inel. În unele realizări, heterocicloalchilul este un heterocicloalchil monociclic sau biciclic cu 4-10 membri având 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi selectați în mod independent dintre azot, oxigen, sau sulf și având unul sau mai mulți membri în inel selectați dintre C(O), S(O), C(S), S(O)₂, și S(NH)(O). În unele realizări, heterocicloalchilul este un heterocicloalchil monociclic sau biciclic cu 4-10 membri având 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi selectați în mod independent dintre azot, oxigen, sau sulf și având unul sau mai mulți membri în inel selectați dintre S(O)₂ și S(NH)(O).

În anumite locuri, definițiile sau realizările se referă la inele specifice (de exemplu, un inel azetidină, un inel piridină, etc.). Dacă nu se indică altfel, aceste inele pot fi atașate la orice membru al inelului cu condiția că atunci valența atomului să nu fie depășită. De exemplu, un inel azetidină poate fi atașat la orice poziție a inelului, în timp ce un inel piridină-3-il este atașat la poziția 3.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „oxo” se referă la un atom de oxigen ca substituent divalent, formând o grupare carbonil când este atașat la un carbon (de exemplu, C=O), sau atașat la un heteroatom care formează o grupare sulfoxid sau sulfonă.

Compușii descriși aici pot fi asimetrici (*de exemplu*, având unul sau mai mulți stereocentri). Toți stereoizomerii, cum ar fi enantiomerii și diastereomerii, sunt intenționați dacă nu se indică altfel. Compușii prezentei invenții care conțin atomi de carbon substituiți asimetric pot fi izolați în forme active optic sau racemice. Metodele despre cum se prepară formele active optic din materii prime inactive optic sunt cunoscute în domeniu, cum ar fi prin rezoluția de amestecuri racemice sau prin sinteză stereoselectivă. Mulți izomeri geometrici de olefine, legături duble C=N, și altele asemenea pot fi de asemenea prezente în compușii descriși aici, și toți astfel de izomeri stabili sunt incluși în vedere în prezenta invenție. Izomerii geometrici *cis* și *trans* ai compușilor din prezenta invenție sunt descriși și pot fi izolați ca un amestec de izomeri sau ca forme izomerice separate. În unele realizări, compusul are configurație (*R*). În unele realizări, compusul are configurație (*S*).

Formule (I)-(XII) de aici includ stereoizomerii compușilor. În unele realizări, atomul de carbon la care R¹ este atașat este în configurație (*R*). În unele realizări, atomul de carbon la care R¹ este atașat este în configurație (*S*).

Rezoluția de amestecuri racemice ale compușilor poate fi efectuată prin oricare din numeroasele metode cunoscute în domeniu. Un exemplu de metodă include recristalizarea fracțională utilizând un acid de rezolvare chirală care este un acid organic activ optic, care formează sare. Agenți de rezolvare adecvați pentru metodele de recristalizare fracțională sunt, de exemplu, acizii activi optic, cum ar fi formele D și L de acid tartric, acid diacetiltartric, acid dibenzoiltartric, acid mandelic, acid malic, acid lactic sau derivați acizi camforsulfonici activi optic cum ar fi acidul β-camforsulfonic. Alți agenți de rezolvare adecvați pentru metodele de cristalizare fracțională include formele pure stereoizomerice de α-metilbenzilamină (*de exemplu*, formele *S* și *R*, sau formele pure diastereomerice), 2-fenilglicinol, norefedrină, efedrină, N-metilefedrină, ciclohexiletilamină, 1,2-diaminociclohexan, și altele asemenea.

Rezoluția de amestecuri racemice poate fi de asemenea efectuată de eluarea pe o coloană ambalată cu un agent de rezolvare activ optic (*de exemplu*, dinitrobenzoilfenilglicină). Compoziția de solvent de eluare adecvată poate fi determinată de către o persoană calificată în domeniu.

Compușii furnizați aici includ de asemenea formele tautomerice. Formele tautomerice rezultă din schimbarea unei legături singure cu o legătură dublă adiacentă împreună cu migrația concomitentă a unui proton. Formele tautomerice includ tautomeri prototropici care sunt stări de protonare izomerice având aceleași formulă empirică și sarcină totală. Exemple de tautomeri prototropici includ perechile cetonă - enol, perechile amidă - acid imidic, perechile lactam - lactim, perechile enamina - imină, și formele inelare unde un proton poate ocupa două sau mai multe poziții ale unui sistem heterociclic, de exemplu, 1H- și 3H-imidazol, 1H-, 2H- și 4H- 1,2,4-triazol, 1H- și 2H- izoindol, și 1H- și 2H-pirazol. Formele tautomerice pot fi în echilibru sau blocate steric într-o formă printr-o substituție adecvată.

Toți compușii, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, pot fi găsite împreună cu alte substanțe cum ar fi apă și solvenți (de exemplu hidrați și solvați) sau pot fi izolați.

În unele realizări, prepararea compușilor poate implica adăugarea de acizi sau baze pentru a afecta, de exemplu, catalizarea unei reacții dorite sau formarea de forme de sare cum ar fi sărurile de adiție cu acid.

Exemple de acizi pot fi acizi anorganici sau acizi organici și includ, dar nu se limitează la, acizi puternici și slabi. Unele exemple de acizi includ acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid fosforic, acid *p*-toluensulfonic, acid 4-nitrobenzoic, acid metansulfonic, acid benzensulfonic, acid trifluoroacetic, și acid azotic. Unii acizi slabi includ, dar nu se limitează la acid acetic, acid propionic,

acid butanoic, acid benzoic, acid tartric, acid pentanoic, acid hexanoic, acid heptanoic, acid octanoic, acid nonanoic, și acid decanoic.

Exemple de baze includ hidroxid de litiu, hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, carbonat de litiu, carbonat de sodiu, carbonat de potasiu, și bicarbonat de sodiu. Unele exemple de baze puternice includ, dar nu se limitează la, hidroxid, alcoxizi, amide metalice, hidruri metalice, dialchilamide metalice și arilamine, în care; alcoxizii includ săruri de litiu, sodiu și potasiu de oxizi de metil, etil și t-butil; amidele metalice includ amidă de sodiu, amidă de potasiu, și amidă de litiu; hidrurile metalice includ hidrură de sodiu, hidrură de potasiu, și hidrură de litiu; și dialchilamidele metalice includ săruri de litiu, sodiu, și potasiu de amide substituie de metil, etil, n-propil, *izo*-propil, n-butil, *terț*-butil, trimetilsilil și ciclohexil.

În unele realizări, compușii furnizați aici, sau sărurile acestora, sunt substanțial izolate. Prin „substanțial izolat” se înțelege că compusul este cel puțin parțial sau substanțial separat din mediul în care el a fost format sau detectat. Separarea parțială poate include, de exemplu, o compoziție îmbogățită în compușii furnizați aici. Separarea substanțială poate include compoziții conținând cel puțin aproximativ 50%, cel puțin aproximativ 60%, cel puțin aproximativ 70%, cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 95%, cel puțin aproximativ 97%, sau cel puțin aproximativ 99% din masa compușilor furnizați aici, sau sarea acestora. Metodele pentru izolarea compușilor și sărurilor lor sunt de rutină în domeniu.

Compușii invenției pot include de asemenea toți izotopii atomilor care apar în compușii intermediari sau finali. Izotopii includ acei atomi care au același număr atomic dar numere de masă diferite. De exemplu, izotopii de hidrogen includ tritiu și deuteriu. Unul sau mai mulți atomi constituenți ai compușilor invenției pot fi înlocuiți sau substituiți cu izotopi ai atomilor în abundență naturală sau nenaturală. În unele realizări, compusul include cel puțin un atom de deuteriu. De exemplu, unul sau mai mulți atomi de hidrogen dintr-un compus din prezenta divulgare pot fi înlocuiți sau substituiți cu deuteriu. În unele realizări, compusul include doi sau mai mulți atomi de deuteriu. În unele realizări, compusul include 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 sau 12 atomi de deuteriu. Metodele sintetice pentru includerea izotopilor în compușii organici sunt cunoscute în domeniu.

Termenul „compus” așa cum s-a utilizat în acest document este înțeles să includă toți stereoizomerii, izomerii geometrice, tautomerii, și izotopii structurilor reprezentate. Compușii identificați aici prin nume sau structură ca o formă tautomerică particulară sunt intenționați să includă alte forme tautomerice în afară de cazul când se specifică altfel.

Exprimarea „acceptabil farmaceutic” este utilizată aici pentru a se referi la acei compuși, materiale, compoziții, și/sau forme de dozare care sunt, în domeniul raționamentului medical, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile ființei umane și animale fără toxicitate excesivă, iritare, răspuns alergic, sau altă problemă sau complicație, proporțional cu un raport rezonabil beneficiu/risc.

Prezenta cerere de brevet include de asemenea săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor descriși aici. Prezenta invenție include de asemenea săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor descriși aici. Așa cum s-a utilizat în acest document, „sărurile acceptabile farmaceutic” se referă la derivați ai compușilor divulgați în care compusul părinte este modificat prin transformarea unui radical acid sau bazic existent la forma sa de sare. Exemple de săruri acceptabile farmaceutic includ, dar nu se limitează la, săruri acide minerale sau organice de resturi bazice cum ar fi aminele; săruri alcaline sau organice de resturi acide cum ar fi acizii carboxilici; și altele asemenea. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție includ sărurile netoxice convenționale ale compusului părinte format, de exemplu, din acizi netoxici anorganici sau organici. Sărurile acceptabile farmaceutic din prezenta invenție pot fi sintetizate din compusul părinte care conține un radical bazic sau acid prin metode chimice convenționale. În general, astfel de săruri pot fi preparate prin punerea în reacție a formelor libere de acid sau bază ale acestor compuși cu o cantitate stoechiometrică de bază sau acid adecvată în apă sau într-un solvent organic, sau într-un amestec al celor două; în general, este preferat mediul neapós cum ar fi eter, acetat de etil, alcoolii (de exemplu, metanol, etanol, *izo*-propanol, sau butanol) sau acetonitrilul (ACN). Liste de săruri adecvate sunt găsite în Remington's Pharmaceutical Sciences, ed. a 17-a, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 și Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

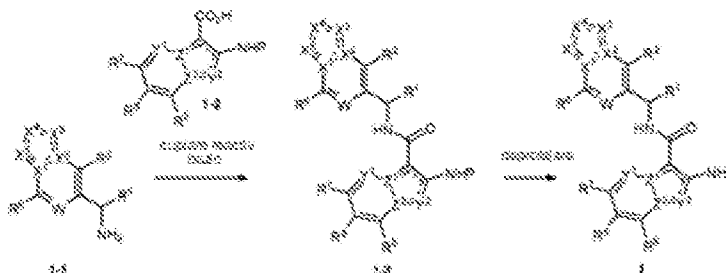
Sinteză

Așa cum va fi apreciat, compușii furnizați aici, incluzând sărurile și stereoizomerii acestora, pot fi preparați utilizând tehnici cunoscute de sinteză organică și pot fi sintetizați în conformitate cu oricare din numeroasele căi sintetice posibile.

Compușii cu **Formula I** (cum s-a reprezentat în Schema 1 mai jos) și compușii invenției cum s-au definit în revendicări (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N) pot fi preparați din amine **1-1** așa cum se arată în **Schema 1**. Amina **1-1** poate fi cuplată cu un acid carboxilic protejat opțional (*de exemplu*, P = Boc) cum ar fi **1-2** prin diferite metode (*de exemplu*, tratament cu un reactiv de cuplare, cum ar fi hexafluorofosfat de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu în prezența bazei, cum ar fi diizopropiletilamină). După cuplare, grupările de protecție alese opțional pot fi

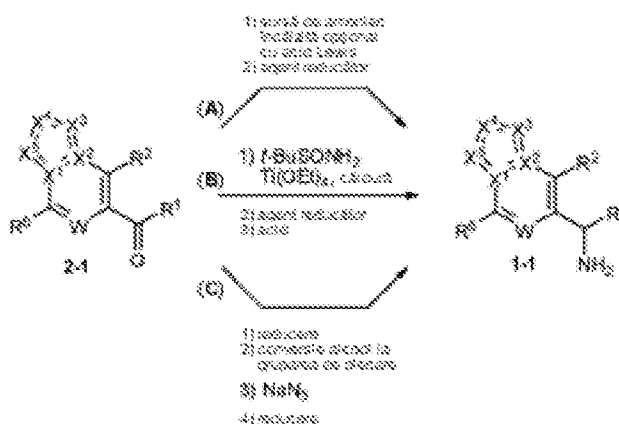
îndepărtate în condiții adecvate pentru îndepărtarea lor, care sunt de asemenea compatibile cu funcționalitatea prezentă în compușii rezultați cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N).

Schema 1.



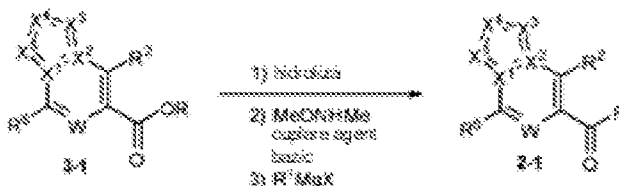
Amina **1-1** poate fi preparată din cetonele **2-1** prin diferite metode, cum s-a ilustrat în **Schema 2**. De exemplu, o metodă (A) implică formarea iminei cu o sursă de amoniac (*de exemplu* soluție de amoniac într-un alcool, sau o sare de amoniu cum ar fi acetat de amoniu), care poate fi facilitată de introducerea unui acid Lewis (*de exemplu* etoxid de titan(IV) sau tetraizopropoxid de titan). Imina poate fi redusă utilizând un agent reducător (*de exemplu* NaBH_4 sau NaCNBH_3), pentru a furniza amina **1-1**. Alternativ, metoda lui Ellman (B), poate fi utilizată pentru a furniza amina **1-1** într-o formă îmbogățită enantiomeric. Aceasta ar fi efectuată, de exemplu, prin condensarea cetonei **2-1** cu o *terț*-butansulfinamidă (chiral, dacă se dorește) în prezența acidului Lewis (*de exemplu*, tetraetoxid de titan), urmată de reducerea *terț*-butansulfinil ketiminei (*de exemplu* utilizând L-Selectride®), și îndepărtarea grupării *terț*-butil sulfinil cu acid (*de exemplu*, HCl 4 N în dioxan). Ca o alternativă la aminarea reductivă, o secvență de transformări (C) poate fi utilizată pentru a furniza amina **1-1**, care include reducerea cetonei la alcool (*de exemplu* utilizând NaBH_4), conversia alcoolului rezultat la o grupare îndepărtabilă (*de exemplu*, punerea în reacție cu MsCl în prezența unei baze, cum ar fi trietilamină), deplasarea grupării îndepărtabile cu azidă de sodiu, urmată de reducerea azidei la o amină (*de exemplu*, prin hidrogenare sau reducere Staudinger).

Schema 2.



Așa cum se arată în **Schema 3**, cetona **2-1** poate fi preparată din esterii **3-1** prin hidroliză secvențială (*de exemplu* tratament cu o bază hidroxică, cum ar fi NaOH), formarea amidei Weinreb (*de exemplu* prin cuplarea acidului cu *N,O*-dimetilhidroxilamină utilizând un agent de cuplare cum ar fi EDCI și HOBt în prezența unei baze de amină terțiară, cum ar fi trietilamină sau diizopropiletilamină), și tratarea amidei Weinreb cu un reactiv Grignard, $\text{R}^1\text{-MgX}$, pentru a da cetona **2-1**.

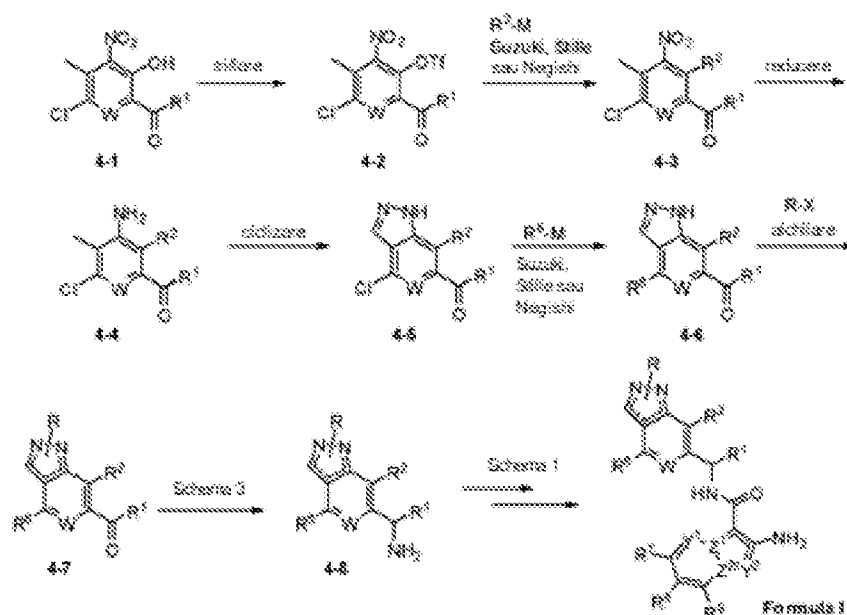
Schema 3.



Compușii cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N) în care $W = \text{CH}$, $X^1 = \text{C}$, $X^2 = \text{C}$, $X^3 = \text{N}$ sau NR^{3a} , $X^4 = \text{N}$ sau NR^{4a} , $X^5 = \text{CR}^5$ pot fi preparați așa cum se arată în **Schema 4**. Materiile prime care conțin nitro **4-1** pot fi convertite la triflatul corespunzător **4-2** prin câteva metode (*de exemplu*, prin tratament cu trifluoroanhidridă

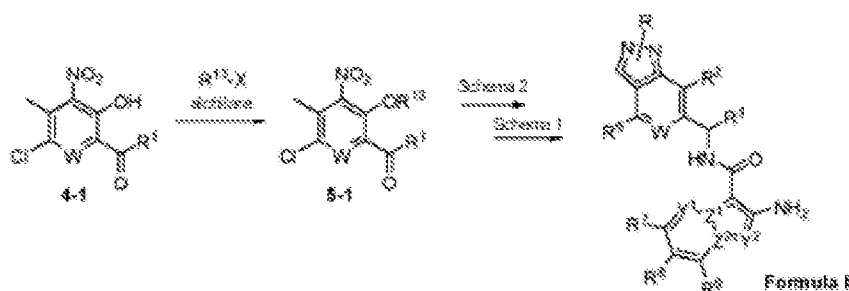
metansulfonică și o bază, cum ar fi trietilamină). Substituentul R^2 poate fi introdus printr-o cuplare a **4-2** cu R^2 -M, unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi $Sn(Bu)_4$ sau Zn. Sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorura de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da derivatul **4-3**. Gruparea nitro a intermediarului **4-3** poate fi convertită la amina primară prin reducere (*de exemplu* hidrogenare pe un catalizator de Pt sau Pd, Fe/HCl, sau $LiAlH_4$). Intermediarul **4-4** poate fi apoi convertit la indazol prin diazotizarea aminei și ciclizare utilizând un nitrit alchil (*de exemplu*, nitrit amil) în AcOH cald. Dacă se dorește, halogenul prezent în **4-5** poate servi pentru a gestiona instalarea de substituent R^6 , prin cuplare cu R^6 -M, unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un substituit metalic adecvat cum ar fi $Sn(Bu)_4$ sau Zn, sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da derivatul **4-6**. Nitrogenii de indazol ai **4-6** pot fi alchilați fie prin tratamentul cu o bază și un electrolit, cum ar fi o halogenură alchil (*de exemplu* K_2CO_3 și MeI), sau prin condiții Mitsunobu (PPh_3 , DEAD) utilizând un alcool adecvat, pentru a da **4-7** ca un amestec de indazoli substituiți $N1$ și $N2$. Cetona din **4-7** poate fi convertită la o amină prin diferite metode așa cum se arată în **Schema 2** pentru a furniza amina **4-8**. Amina **4-8** poate fi cuplata cu un acid carboxilic protejat opțional cum ar fi **1-2** (din **Schema 1**) prin diferite metode așa cum se arată în **Schema 1**. După cuplare, orice grupare de protecție aleasă poate fi îndepărtată în condiții adecvate pentru îndepărtarea ei, care sunt de asemenea compatibile cu funcționalitatea prezentă în compușii rezultați cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N). Se va recunoaște de către o persoană calificată în domeniu că ordinea etapelor din **Schema 4** poate fi modificată în considerație cu compatibilitatea grupărilor funcționale prezente în intermediari.

Schema 4.



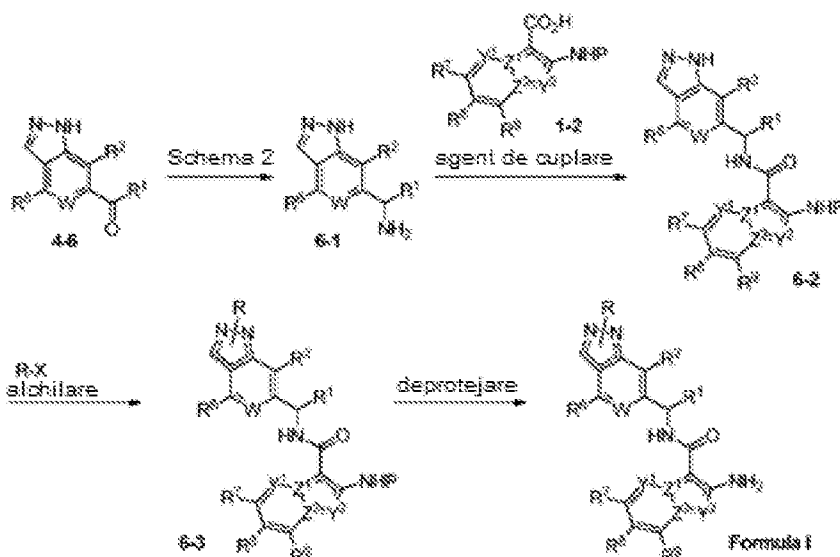
Derivații alcoxi ai compușilor cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N), unde $R^2 = OR^{13}$ pot fi preparați așa cum se arată în **Schema 5**. Alchilarea grupării hidroxil în **4-1** utilizând o bază și un electrolit cum ar fi o halogenură alchil (*de exemplu* K_2CO_3 și MeI) furnizează intermediarii alcoxi **5-1**, care pot fi convertiți la compușii cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N) utilizând metodologiile sintetice descrise în **Schemele 1** și **2**. Se va recunoaște de către o persoană calificată în domeniu că ordinea etapelor din **Schema 5** poate fi modificată în considerație cu compatibilitatea grupărilor funcționale prezente în intermediari.

Schema 5.



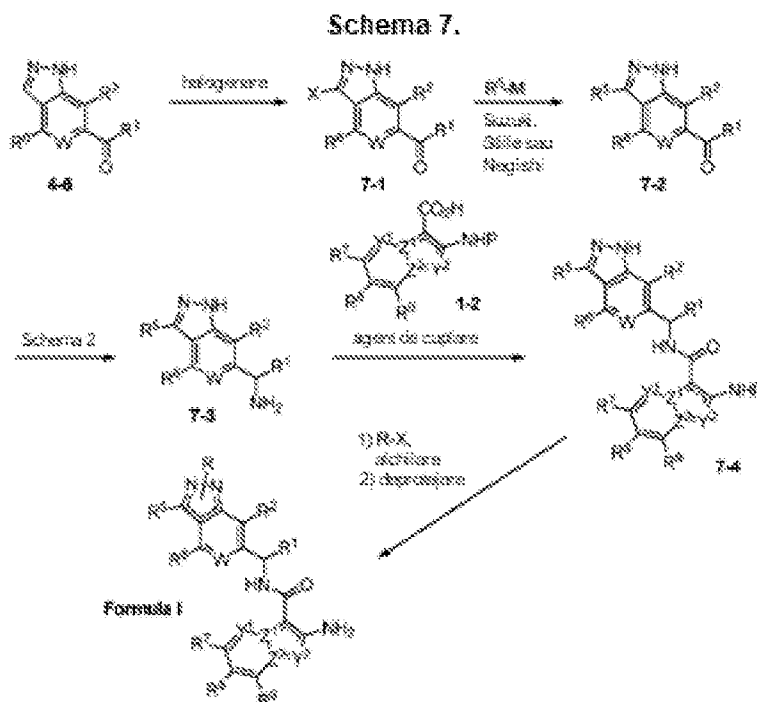
Alternativ, compușii cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N) în care $W = CH$, $X^1 = C$, $X^2 = C$, $X^3 = N$ sau NR^{3a} , $X^4 = N$ sau NR^{4a} , $X^5 = CR^5$ pot fi sintetizați pe calea sintetică prezentată în **Schema 6**. Cetona **4-6** poate fi convertită la o amină **6-1** prin diferite metode cum s-a evidențiat în **Schema 2**. Amina **6-1** poate fi cuplată cu un acid carboxilic protejat opțional cum ar fi **1-2** (din **Schema 1**) prin diferite metode (*de exemplu*, tratament cu un reactiv de cuplare cum ar fi hexafluorofosfat de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu în prezența unei baze, cum ar fi diizopropiletilamină). Atomii de azot indazol ai **6-2** pot fi alchilați fie prin tratament cu o bază și un electrolit cum ar fi o halogenură alchil (*de exemplu* K_2CO_3 și MeI), sau prin condiții Mitsunobu (PPh_3 , MOARTE) utilizând un alcool adecvat, pentru a da **6-3** ca un amestec de indazoli substituiți $N1$ și $N2$. Orice grupări de protecție alese pot fi apoi îndepărtate în condiții adecvate pentru îndepărtarea lor, care sunt de asemenea compatibile cu funcționalitatea prezentă în compușii rezultați ai invenției. Se va recunoaște de către o persoană calificată în domeniu că ordinea etapelor din **Schema 6** poate fi modificată în considerație cu compatibilitatea grupărilor funcționale prezente în intermediari.

Schema 6.



Compușii cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N) în care $X^1 = C$, $X^2 = C$, $X^3 = N$ sau NR^{3a} , $X^4 = N$ sau NR^{4a} , $X^5 = CR^5$ pot fi de asemenea preparați prin calea sintetică descrisă în **Schema 7**. Halogenarea heterocicului **4-6** cu reactivi cum ar fi I_2 , Br_2 , *N*-bromosuccinimidă, sau *N*-iodosuccinimidă poate furniza intermediarul **7-1**, care poate servi ca substrat pentru introducerea substituentului R^5 , prin cuplare cu R^5-M , unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi $Sn(Bu)_4$ sau Zn , sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau $[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II)$), pentru a da intermediarul **7-2**. Cetona **7-2** poate fi convertită la o amină **7-3** prin diferite metode cum s-a ilustrat în **Schema 2**. Amina **7-3** poate fi cuplată cu un acid carboxilic protejat opțional cum ar fi **1-2** (din **Schema 1**) prin diferite metode (*de exemplu*, tratament cu un reactiv de cuplare cum ar fi hexafluorofosfat de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu în prezența bazei, cum ar fi

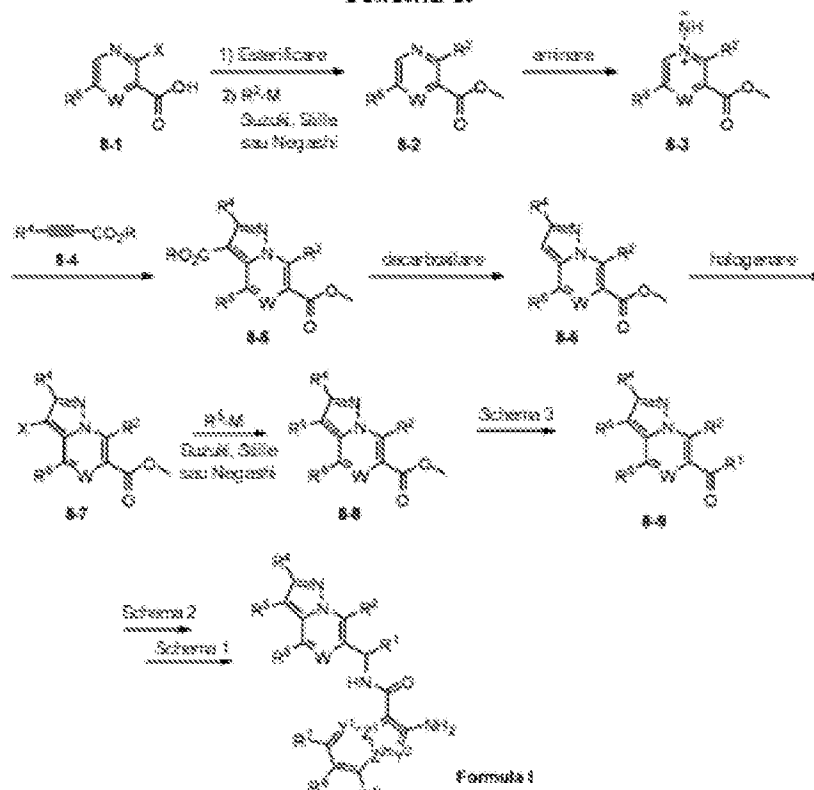
diizopropiletilamină) pentru a furniza **7-4**. Atomii de azot indazol din **7-4** pot fi alchilați opțional fie prin tratament cu o bază și un electrolit, cum ar fi o halogenură alchil (*de exemplu* K_2CO_3 și MeI), sau prin condiții Mitsunobu (PPh_3 , MOARTE) utilizând un alcool adecvat, pentru a da un amestec de indazoli substituiți N1 și N2. Orice grupări de protecție alese pot fi apoi îndepărtate în condiții cunoscute de cineva calificat în domeniu, care sunt de asemenea compatibile cu funcționalitatea prezentă în compușii rezultați ai invenției. Se va recunoaște de către o persoană calificată în domeniu că ordinea etapelor din **Schema 7** poate fi modificată în considerație cu compatibilitatea grupărilor funcționale prezente în intermediari.



Compuși cu **Formula I** și compuși invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N), în care $W = CH$, $Z^1 = C$, $Z^2 = N$, $X^3 = N$, $X^4 = CR^4$, $X^5 = CR^5$ pot fi sintetizați așa cum se arată în **Schema 8**. Corespunzător, un acid carboxilic cu formula **8-1** poate fi reacționat pentru a forma un ester prin diferite metode, cum ar fi conversia acidului carboxilic la clorura acidă prin reacție cu $COCl_2$ și DMF într-un solvent adecvat cum ar fi DCM, urmată de reacția clorurii acide cu un alcool adecvat. Substituentul R^2 poate fi introdus ulterior prin cuplare cu R^2-M , unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi $Sn(Bu)_4$ sau Zn, sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau $[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II)$), pentru a da derivatul **8-2**. Compusul **8-2** poate fi apoi aminat cu un reactiv de aminare electrolitic (*de exemplu*, 2-[(aminooxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenzen) pentru a forma un derivat N-amino cu formula **8-3**. Compusul **8-3** ar putea fi apoi reacționat cu o acetilenă adecvată **8-4** pentru a forma un heterociclu cu formula **8-5**. Compusul **8-5** ar putea fi apoi decarboxilat selectiv (*de exemplu*, deprotejarea acidă a $R = t$ -butil cu acid trifluoroacetic urmată de decarboxilare) pentru a forma un heterociclu cu formula **8-6**, care poate fi halogenat (*de exemplu*, $X = Cl, Br, I$ utilizând agenți cum ar fi o N-halosuccinimidă) pentru a da compuși cu formula **8-7**. Dacă se dorește, halogenul prezent în **8-7** poate servi ca suport pentru instalarea substituentului R^5 , prin cuplare cu R^5-M , unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi $Sn(Bu)_4$ sau Zn, sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau $[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II)$), pentru a da derivatul **8-8**. Formarea de cetonă **8-9** din esterul **8-8** poate fi obținută prin câteva metode cum ar fi cele descrise în **Schema 3**. Intermediarii cu formula **8-9** pot fi converși la compuși cu **Formula I** și compuși invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N)

prin conversia la o amină prin metodele prezentate în **Schema 2**, urmată de cuplare și deprotecare cum s-a evidențiat în **Schema 1**. Va fi recunoscut de către o persoană calificată în domeniu că ordinea etapelor din **Schema 8** poate fi modificată în considerație cu compatibilitatea grupărilor funcționale prezente în intermediari.

5

Schema 8.

Compușii cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y¹ este N, Y² este N, Z¹ este C, Z² este N), în care W = CH, X¹ = C, X² = N, X³ = CR³, X⁴ = N, și X⁵ = CR⁵, pot fi preparați așa cum se arată în **Schema 9**. Materiile prime care conțin halo (**9-1**) pot fi esterificate prin diferite metode (*de exemplu*, conversia de acid carboxilic la clorură acidă prin reacție cu COCl₂ și DMF într-un solvent adecvat cum ar fi DCM, urmată de reacția clorurii acide cu un alcool adecvat, cum ar fi EtOH). Intermediarul ester poate fi apoi tratat cu un reactiv oxidativ (*de exemplu*, un reactiv peroxid cum ar fi combinația de H₂O₂/TFA) pentru a forma N-oxidul heterociclic, și ulterior pentru a fi convertit la derivatul nitril **9-2** (*de exemplu*, prin încălzirea cu trimetilsililcianură și bază). Substituentul R² poate fi introdus printr-o cuplare de **9-2** cu R²-M, unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi Sn(Bu)₄ sau Zn, sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da derivatul **9-3**. Nitrilul intermediarului **9-3** poate fi convertit la o grupare aminometil prin reducere (*de exemplu* utilizând H₂ și un catalizator, cum ar fi Ni Raney® sau Pd pe carbon). După reducere, gruparea aminometil poate fi acilată (*de exemplu* prin punerea în reacție cu R³-CO-LG, în care CO-LG este o grupare carbonil activată adecvată (*de exemplu*, o clorură acidă (LG = Cl) sau anhidridă (LG = O-(CO)R), sau acid carboxilic în combinație cu un agent de cuplare (*de exemplu*, BOP, HATU, sau EDCI/HOBt) și o bază (*de exemplu*, diizopropiletilamină)). Intermediarul acilat poate fi ciclizat pentru a forma intermediarul biciclic **9-4** sub condiții de ciclo-dehidratare (*de exemplu* prin încălzire în POCl₃ sau prin tratament cu P₂O₅, SOCl₂ sau cu acid). Formarea de cetonă **9-5** din esterul **9-4** poate să se desfășoare cum s-a ilustrat în **Schema 3**. Dacă se dorește, halogenul prezent în **9-5** (*adică*, gruparea X) poate servi ca suport pentru instalarea substituentului R⁶, prin cuplare cu R⁶-M, unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi Sn(Bu)₄ sau Zn, sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi

10

15

20

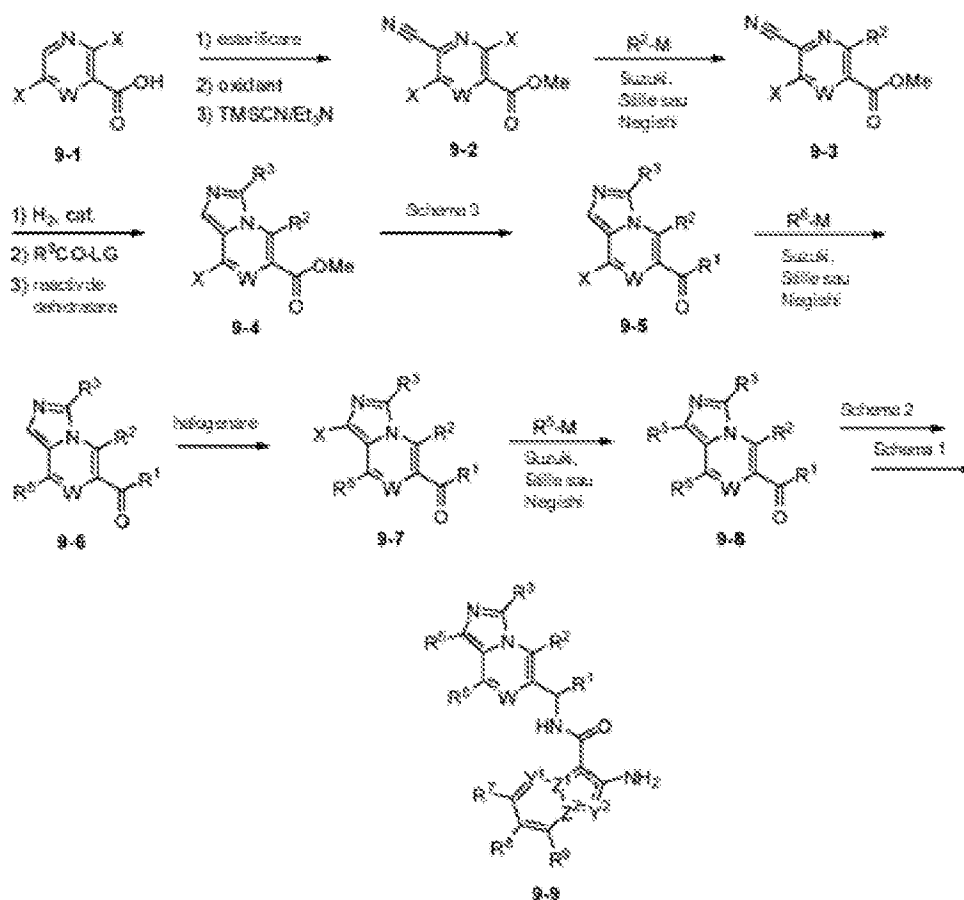
25

30

35

tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da derivatul **9-6**. Dacă se dorește, tratamentul **9-6** cu un reactiv de halogenare (*de exemplu* I_2 , Br_2 , *N*-clorosuccinimidă *N*-bromosuccinimidă, sau *N*-iodosuccinimidă) poate furniza intermediarul **9-7** (în care $X = Cl, Br, I$), care poate fi substituit cu R^5 , prin cuplare cu R^5-M , unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi $Sn(Bu)_4$ sau Zn , sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da intermediarul cetona **9-8**. Cetona **9-8** poate fi tratată cu una dintre condițiile din **Schema 2** pentru a furniza o amină care poate fi convertită la compușii invenției **9-9** în conformitate cu **Schema 1**. Se va recunoaște de către o persoană calificată în domeniu că ordinea etapelor din **Schema 9** poate fi modificată în considerație cu compatibilitatea grupărilor funcționale prezente în intermediari.

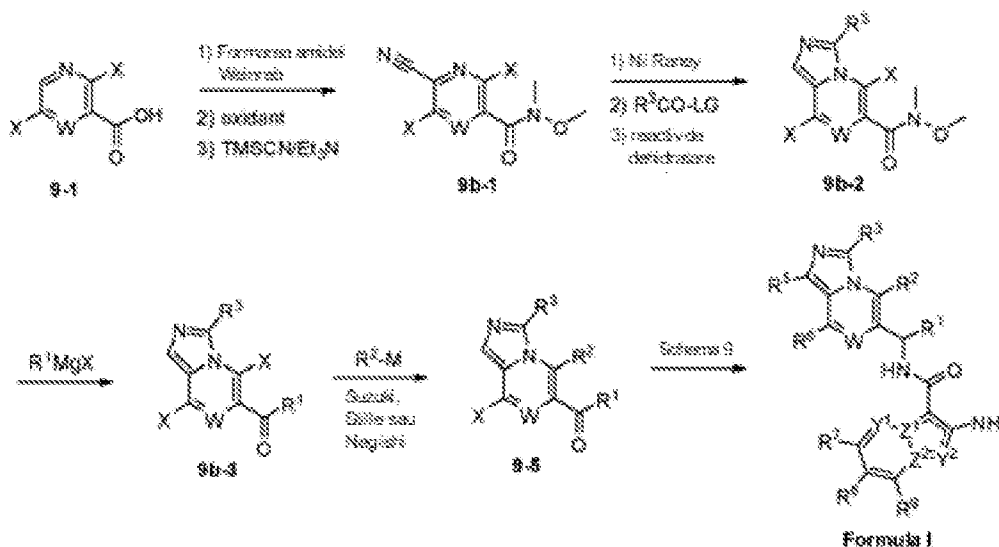
Schema 9.



Compușii cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu **Formula I** în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N), în care $W = CH$, $X^1 = C$, $X^2 = N$, $X^3 = CR^3$, $X^4 = N$, și $X^5 = CR^5$, pot fi de asemenea preparați așa cum se arată în **Schema 9b**. Această schimbarea a ordinei etapelor din **Schema 9** permite ca R^2 să fie introdus într-o etapă mai târzie în sinteză și poate asigura introducerea lui R^2 cu grupările funcționale sensibile. Materiile prime care conțin halo **9-1** poate fi convertite la amida Weinreb **9b-1** (*de exemplu*, prin reacție cu $MeONHMe$ în prezența unui reactiv de cuplare adecvat cum ar fi EDCI și în prezența HOBt și a unei baze adecvate, cum ar fi baza Hunig). Intermediarul amidă **9b-1** poate fi apoi tratat cu un reactiv de oxidare (*de exemplu*, un reactiv peroxid cum ar fi combinația de H_2O_2/TFA) pentru a forma *N*-oxidul heterociclic, și poate fi ulterior convertit la derivatul nitril **9b-1** (*de exemplu*, prin încălzirea cu trimetilsililcianură și bază). Nitrilul intermediarului **9b-1** poate fi convertit la o grupare aminometil prin reducere (*de exemplu* cu Ni Raney[®] în acid formic). După reducere, gruparea aminometil poate fi acilată (*de exemplu* prin punerea în reacție cu $R^3-CO-LG$, în care $CO-LG$ este o grupare carbonil activată adecvată (*de exemplu*, o clorură acidă ($LG = Cl$) sau anhidridă ($LG = O-(CO)R$), sau acid

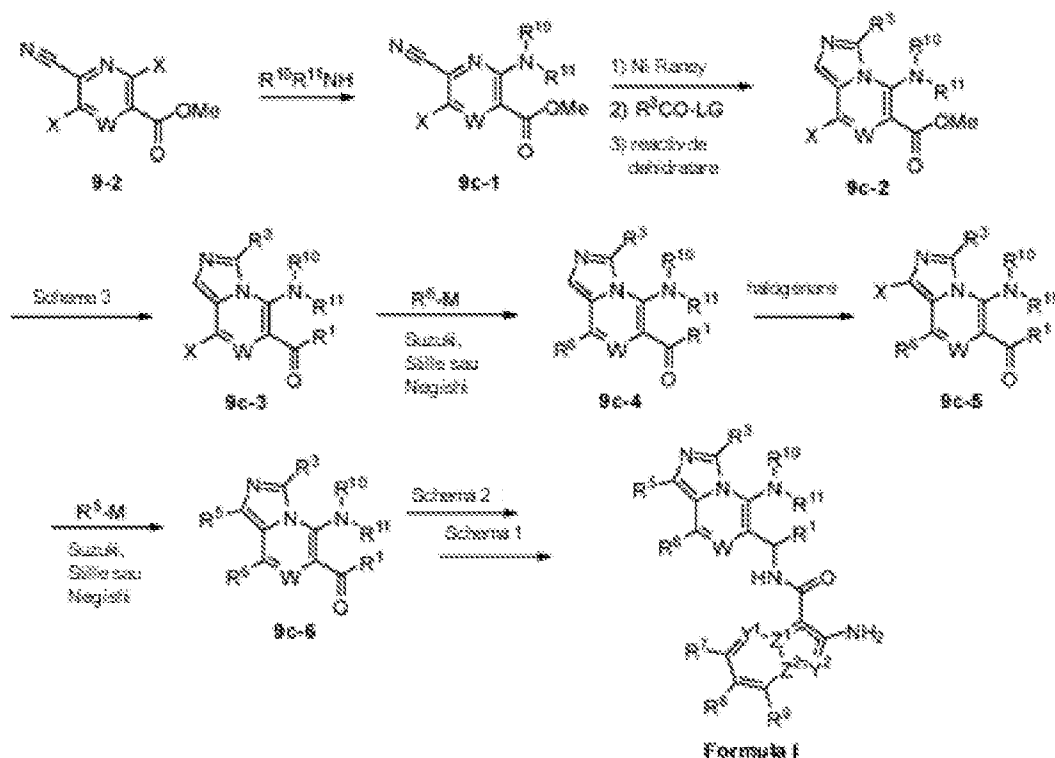
carboxilic în combinație cu un agent de cuplare (*de exemplu*, BOP, HATU, sau EDCI/HOBt) și o bază (*de exemplu*, diizopropiletilamină)). Intermediarul acilat poate fi ciclizat pentru a forma intermediarul biciclic **9b-2** sub condiții de ciclo-dehidratare (*de exemplu* prin încălzire în POCl₃ sau prin tratament cu P₂O₅, SOCl₂ sau cu acid). Amida Weinreb a intermediarului **9b-2** poate suferi o reacție cu un reactiv Grignard R¹MgX pentru a da cetona **9b-3**. Substituentul R² poate fi introdus printr-o cuplare de **9b-3** cu R²-M, unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi Sn(Bu)₄ sau Zn, sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da derivatul **9-5**. Intermediarii **9-5** pot fi transformați în compuși suplimentari funcționalizați cu **Formula I** și compuși ai invenției (compuși cu Formula I în care Y¹ este N, Y² este N, Z¹ este C, Z² este N) prin metodele prezentate în **Schema 9**.

Schema 9b.



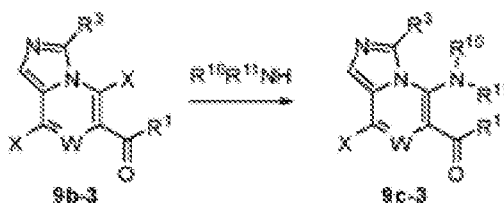
Compușii cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y¹ este N, Y² este N, Z¹ este C, Z² este N), în care W = CH, X¹ = C, X² = N, X³ = CR³, X⁴ = N, X⁵ = CR⁵, și R² = NR¹⁰R¹¹ pot fi preparați prin modificarea **Schemei 9** prezentată în **Schema 9c**. Intermediarul **9-2** poate fi încălzit în prezența unei amine (R¹⁰R¹¹NH) și în prezența unei baze adecvate (*de exemplu* carbonat de cesiu sau bază Hunig) într-un solvent adecvat (*de exemplu* acetonitril) pentru a furniza intermediarul **9c-1**. Inelul imidazol poate fi recopt pentru a furniza intermediarul **9c-2**, care poate fi elaborat la cetona **9c-3**, care poate fi funcționalizată pentru a da **9c-4**, **9c-5** și **9c-6**, și în final elaborată la compușii cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y¹ este N, Y² este N, Z¹ este C, Z² este N) utilizând metodele prezentate anterior în **Schema 9**.

Schema 9c.



Ca o alternativă la introducerea timpurie a aminei așa cum se arată în **Schema 9c**, ocazional este preferabil să fie introdusă la o etapă mai târzie așa cum se arată în **Schema 9d**. Astfel, compușii cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N), în care $W = CH$, $X^1 = C$, $X^2 = N$, $X^3 = CR^3$, $X^4 = N$, $X^5 = CR^5$, și $R^2 = NR^{10}R^{11}$ pot fi preparați prin încălzirea (*de exemplu*, la temperaturi care variază de la 70 până la 170°C) intermediarului **9b-3** cu o amină ($R^{10}R^{11}NH$) în prezența unei baze adecvate (*de exemplu* carbonat de cesiu sau bază Hunig) într-un solvent adecvat (*de exemplu* acetonitril) pentru a furniza intermediarul **9c-3**. Cetona intermediară **9c-3** poate fi funcționalizată suplimentar și elaborată la compuși cu **Formula I** și compuși ai invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N) utilizând metodele deja descrise pentru **Schema 9** și **Schema 9c**.

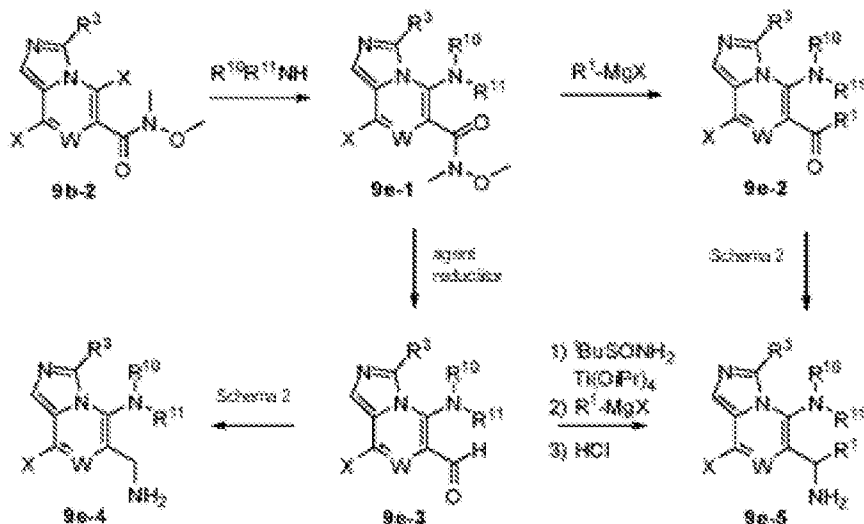
Schema 9d.



Intermediarii care conțin amină adecvați pentru sinteza compușilor cu **Formula I** și compușilor invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N), în care $W = CH$, $X^1 = C$, $X^2 = N$, $X^3 = CR^3$, $X^4 = N$, $X^5 = CR^5$, și $R^2 = NR^{10}R^{11}$ pot fi preparați așa cum se arată în **Schema 9e**. Reacția amidei Weinreb **9b-2** cu o amină ($R^{10}R^{11}NH$) în prezența unei baze adecvate (*de exemplu* carbonat de cesiu sau bază Hunig) într-un solvent adecvat (*de exemplu* acetonitril) furnizează aductul **9e-1**, care este foarte flexibil pentru transformări suplimentare. Amida Weinreb intermediară **9e-1** poate suferi o reacție cu reactivi Grignard R^1MgX pentru a da cetona de tip **9e-2** care poate fi tratată în conformitate cu metodele din **Schema 2** pentru a da amina **9e-5** care, în schimb, poate fi convertită la compuși cu **Formula I** și compuși ai invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N) cum s-a evidențiat în **Schema 1**. Alternativ, amida Weinreb **9e-1** poate fi redusă printr-un agent reducător adecvat (*de exemplu* hidruură de diizobutilaluminu) pentru a da aldehida **9e-3**. Aldehida **9e-3** poate fi convertită fie la amina **9e-4** printr-una din metodele din **Schema 2**, sau convertită la amina **9e-5** prin condensarea cu *tert*-butilsulfinamidă (chiral, dacă se dorește) în prezența acidului lewis (*de exemplu* izopropoxid de titan), urmată de reacția aldiminei de *tert*-butansulfinil cu un reactiv Grignard R^1MgX , și îndepărtarea grupării *tert*-butil sulfinil cu acid (*de exemplu* 4N HCl în dioxan). Aminele **9e-4** și **9e-5** servesc ca intermediari utili pentru funcționalizarea suplimentară și elaborarea la compuși cu

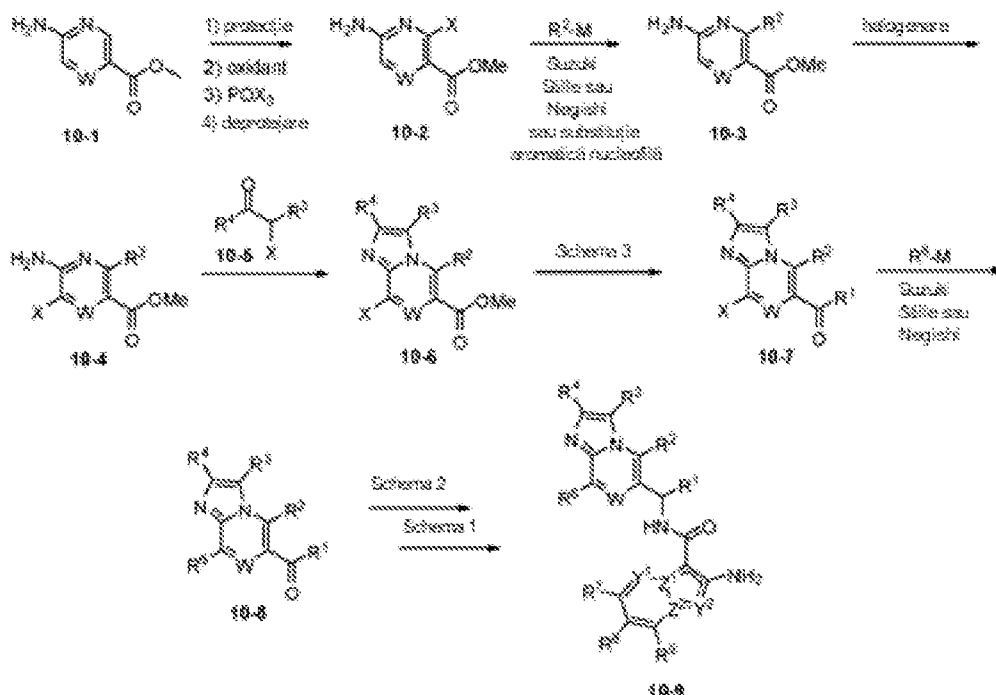
Formula I și compuși ai invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N) în conformitate cu metodele prezentate în **Schema 9**. Se va recunoaște de către o persoană calificată în domeniu că substituenți la R^5 și R^6 pot fi introduși pe mulți dintre intermediari în diferite etape în **Schema 9d** și **Schema 9e**, în conformitate cu compatibilitatea grupărilor funcționale cu etapele ulterioare ce urmează a fi efectuate.

Schema 9e.



Compușii cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N), în care $W = CH$, $X^1 = C$, $X^2 = N$, $X^3 = CR^3$, $X^4 = CR^4$ și $X^5 = N$, pot fi preparați așa cum se arată în **Schema 10**. Un heterociclu amino, cum ar fi **10-1**, poate fi halogenat în conformitate cu o procedură ca cea găsită în US 2008-0019915, care implică protecția radicalului amino cu o grupare adecvată de protecție (*de exemplu*, ftalimidă), formarea *N*-oxidului utilizând un oxidant adecvat (de exemplu, *m*-CPBA), și rearanjarea la derivatul halo prin tratamentul *N*-oxidului cu un reactiv adecvat (*de exemplu*, POX_3 , $RCOX$, RSO_2X), care după deprotezare ar furniza intermediari **10-2** (în care $X = Cl$, Br , I). Intermediarul care conține halo **10-2** poate servi ca substrat pentru introducerea substituentului R^2 . Substituentul R^2 poate fi introdus, de exemplu, prin cuplare încrucișată cu R^2-M , unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi $Sn(Bu)_4$ sau Zn , sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da intermediarul **10-3**. Alternativ, R^2 poate fi instalat prin substituția aromatică nucleofilică a halogenului lui **10-2** cu amină, de exemplu, pentru a furniza **10-3** unde R^2 este o amină. Halogenarea lui **10-3** utilizând un reactiv de halogenare (*de exemplu* I_2 , Br_2 , *N*-clorosuccinimidă *N*-bromosuccinimidă, sau *N*-iodosuccinimidă) poate furniza intermediarul **10-4** (în care $X = Cl$, Br , I). Formarea intermediarilor biciclici **10-6** poate să se desfășoare prin tratamentul de amino heterocicluri **10-4** cu intermediari carbonil α -halo **10-5** (în care $X = Cl$, Br), uzual cu încălzirea și în prezența unei baze adecvate (*de exemplu*, Na_2CO_3). Alternativ, intermediarul **10-5** poate fi în formă de acetal sau ketal, în care caz reacția unui astfel de intermediar cu **10-4** poate include acid mai degrabă decât bază (*de exemplu*, acid *p*-toluensulfonic). Conversia esterului din **10-6** la cetona **10-7** poate fi efectuată cum s-a descris în **Schema 3**. Dacă se dorește, halogenul din **10-7** poate fi utilizat ca susținere pentru introducerea de R^6 prin cuplare cu $M-R^6$, unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi $Sn(Bu)_4$ sau Zn , sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da intermediarul **10-8**. Cetona **10-8** poate fi tratată cu una dintre condițiile din **Schema 2** pentru a furniza o amină care poate fi convertită la compușii invenției **10-9** în conformitate cu **Schema 1**. Se va recunoaște de către o persoană calificată în domeniu că ordinea etapelor din **Schema 10** poate fi modificată în considerație cu compatibilitatea grupărilor funcționale prezente în intermediari.

Schema 10.



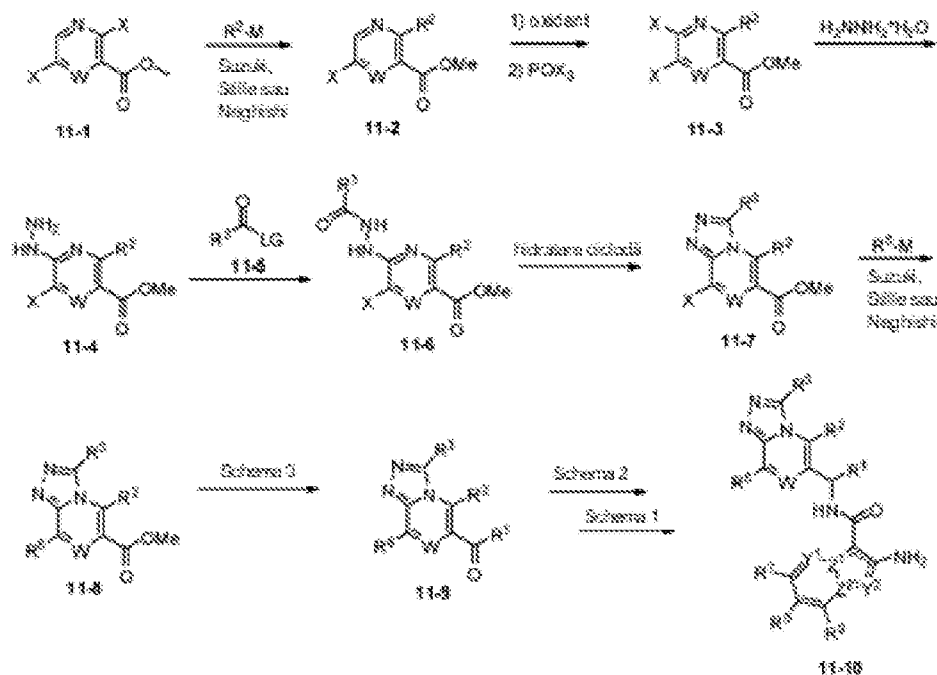
Compușii cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu **Formula I** în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N), în care $W = CH$, $X^1 = C$, $X^2 = N$, $X^3 = CR^3$, $X^4 = N$ și $X^5 = N$, pot fi preparați așa cum se arată în **Schema 11**. Materiile prime heteroaril **11-1** pot fi cuplate cu R^2-M , unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat, cum ar fi $Sn(Bu)_4$ sau Zn, sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau $[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropala-$

5 diu(II)), pentru a da intermediarii **11-2**. Formarea *N*-oxidului utilizând un oxidant adecvat (*de exemplu*, *m*-CPBA), și rearanjarea la derivatul halo prin tratament *N*-oxidului cu un reactiv adecvat (*de exemplu*, POX_3 , $RCOX$, RSO_2X), poate furniza intermediarul **11-3** (în care $X = Cl, Br$). Substituția aromatică nucleofilă a halogenurii (*adică*, gruparea X) din intermediarul **11-3** cu hidrazina poate da intermediarul **11-4**. Acilarea lui **11-4** cu **11-5**, în care CO-LG este o grupare carbonil adecvată (*de exemplu*, o clorură acidă (LG = Cl) sau anhidridă (LG = O-(CO)R), sau acid carboxilic în combinație cu un agent de cuplare (*de exemplu*, BOP, HATU, sau EDCI/HOBt) și o bază (*de exemplu*, diizopropiletilamină)) poate furniza un intermediar acilhidrazidă **11-6**. Conversia directă a halogenurii **11-3** la intermediarii acilhidrazidă **11-6** este de asemenea posibilă prin deplasarea halogenurii de **11-3** direct cu o acil hidrazidă (*de exemplu*, $R^3(CO)NHNH_2$). O cuplare încrucișată catalizată cu paladiu a unei acil hidrazide (*de exemplu*, $R^3(CO)NHNH_2$) cu halogenura heteroaril **11-3** (*de exemplu*, cum s-a descris în Org. Lett. 2010, 12(4), p.792-795; utilizând $Pd_2(dba)_3$, Josiphos, $NaHCO_3$ în DMF at elevated temperature) poate de asemenea furniza **11-6** direct din intermediarul **11-3**. Intermediarul **11-6** poate fi

10 ciclizat pentru a forma intermediarul biciclic **11-7** sub condiții de ciclo-dehidratare (*de exemplu* prin încălzire în $POCl_3$ sau prin tratament cu P_2O_5 , $SOCl_2$ sau cu acid). Alternativ, hidrazina care conține intermediarul **11-4** poate fi încălzită cu ortoesteri (*de exemplu*, trimetilortoformat, trietilortoacetat, sau $R^3C(SAU)_3$), adesea sub catalizare acidă (*de exemplu*, acid *p*-toluensulfonic) pentru a furniza **11-7** direct. Dacă se dorește, R^6 poate fi introdus în compusul **11-7** prin cuplare încrucișată cu R^6-M , unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi $Sn(Bu)_4$ sau Zn, sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau $[1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropala-$

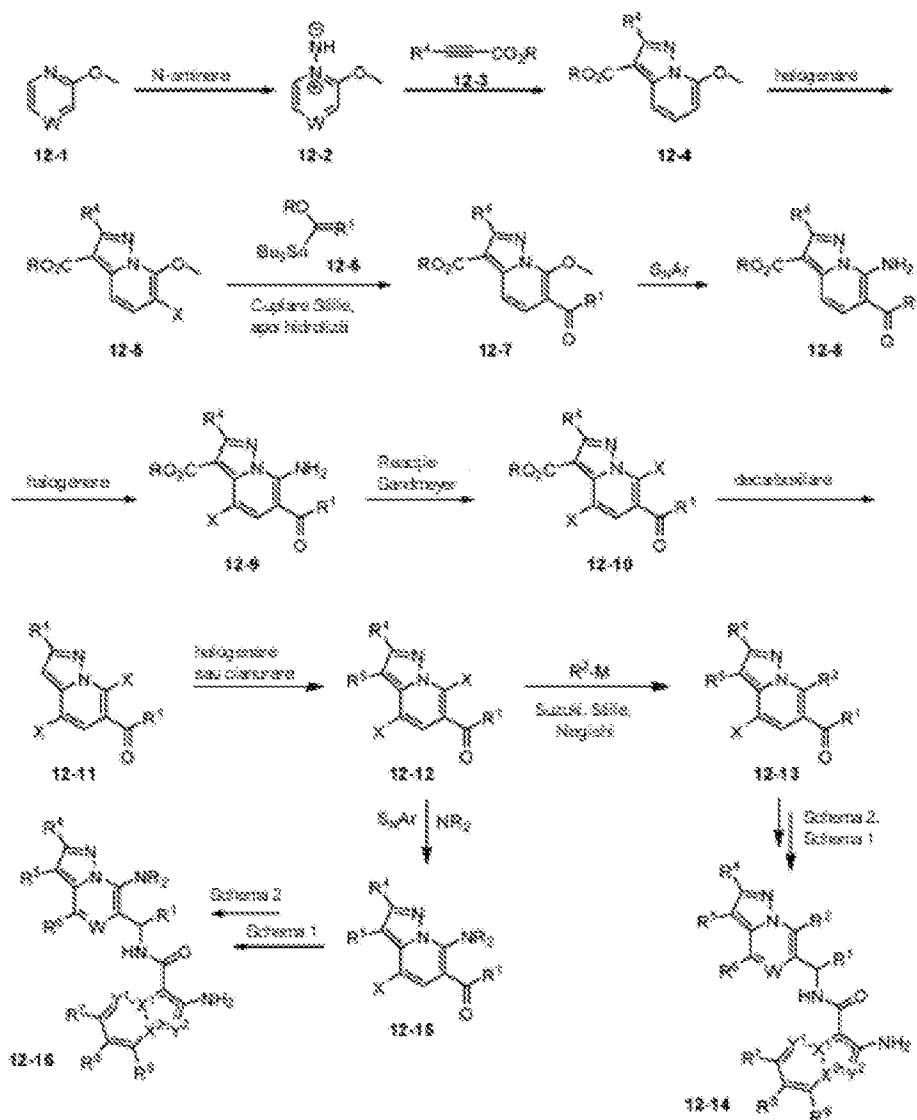
15 diu(II)), pentru a da intermediarul **11-8**. Conversia esterului **11-8** la cetona **11-9** poate fi efectuată cum s-a descris în **Schema 3**. Cetona **11-9** poate fi tratată cu una dintre condițiile din **Schema 2** pentru a furniza o amină care poate fi convertită la compușii invenției **11-10** în conformitate cu **Schema 1**. Se va recunoaște

Schema 11.



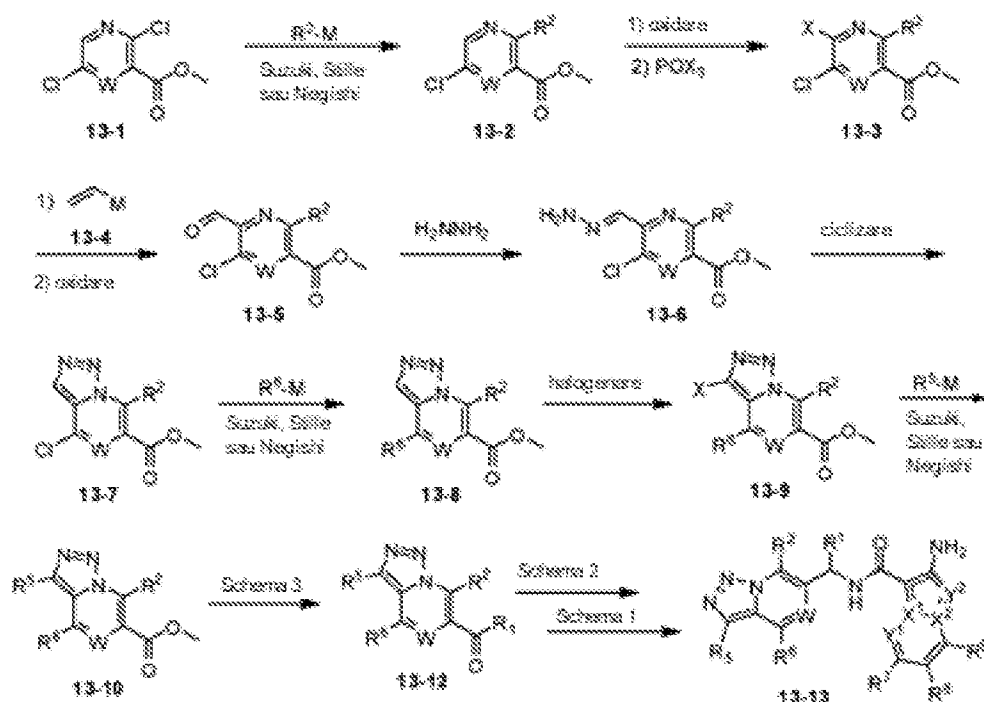
Compuși cu **Formula I** și compuși invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N), în care $Z^1 = C$, $Z^2 = N$, $X^3 = N$, $X^4 = CR^4$, $X^5 = CR^5$ pot fi de asemenea sintetizați așa cum se arată în **Schema 12**. Materiile prime heteroarile **12-1** pot fi aminate cu un reactiv de aminare electrofil cum ar fi 2-[(aminooxi)sulfonyl]-1,3,5-trimetilbenzen, pentru a forma un heterociclu N-amino cu formula **12-2**. Compusul **12-2** este apoi reacționat cu o acetilenă adecvată **12-3** pentru a forma un heterociclu cu formula **12-4**. Halogenarea (*de exemplu*, NCS) dă apoi intermediarii **12-5**, care pot suferi o cuplare încrucișată cu eterii tributilstanil vinil sub condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0), în plus față de o bază cum ar fi CsF) pentru a furniza intermediari **12-7** după hidroliză. Substituția aromatică nucleofilă cu amoniac, urmată de halogenare dă apoi **12-9**. Reacția Sandmeyer (*de exemplu*, $NaNO_2$, HCl, AcOH) furnizează compuși cu formula **12-10**, care pot fi decarboxilați (*de exemplu*, hidroliză cu HCl apos urmată de decarboxilare) pentru a da intermediarii **12-11**. Halogenarea (*de exemplu*, NCS) sau cianarea (*de exemplu*, tratamentul cu $CISO_2NCO$ urmat de DMF) dau compuși cu formula **12-12**. O metodă pentru introducerea de R^2 este prin cuplarea încrucișată selectivă cu R^2-M , unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi $Sn(Bu)_4$ sau Zn, sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da intermediarii **12-13**. Cetonele **12-13** pot fi tratate cu una dintre condițiile din **Schema 2** pentru a furniza o amină care poate fi convertită la compușii invenției **12-14** în conformitate cu **Schema 1**. Alternativ, NR_2 poate fi instalat prin substituția aromatică nucleofilă a halogenului **12-12** cu amină. Intermediarii **12-15** pot fi tratați cu una dintre condițiile din **Schema 2** pentru a furniza o amină care poate fi convertită la compușii invenției **12-16** în conformitate cu **Schema 1**.

Schema 12.



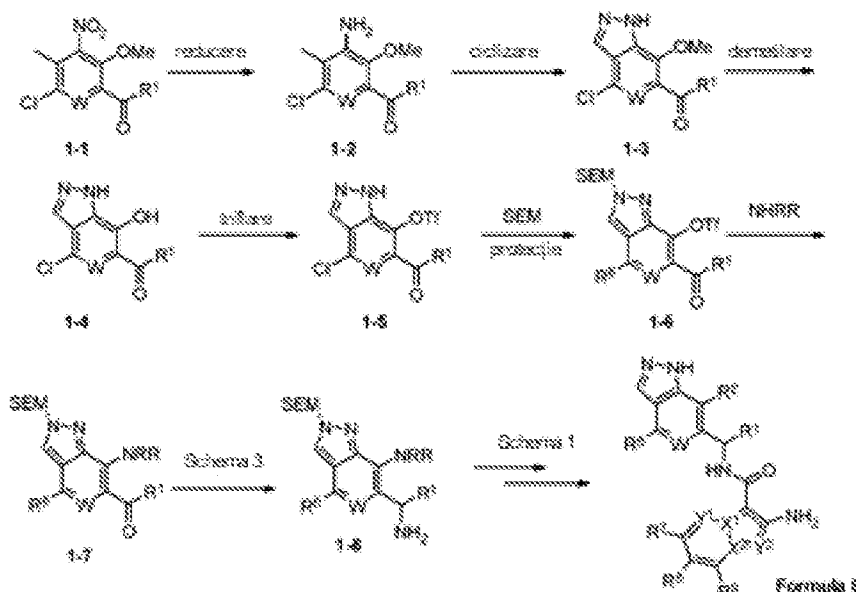
Compușii cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N) în care $W = C-H$, $Z^1 = C$, $Z^2 = N$, $X^3 = N$, $X^4 = N$, $X^5 = CR^5$ pot fi preparați așa cum se arată în **Schema 13**. Materiile prime heteroaril **13-1** pot fi cuplate cu R^2-M , unde M este un acid boronic, ester boronic, sau un metal substituit adecvat cum ar fi $Sn(Bu)_4$ sau Zn, sub condiții Suzuki standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) și o bază (*de exemplu*, o bază bicarbonat sau carbonat, sau CsF)) sau condiții Stille standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu(0), cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)) sau condiții Negishi standard (*de exemplu*, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) sau [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II)), pentru a da intermediarii **13-2**. Formarea *N*-oxidului utilizând un oxidant adecvat (*de exemplu*, *m*-CPBA), și rearanjarea la derivatul halo prin tratament *N*-oxidului cu un reactiv adecvat (*de exemplu*, POX_3 , $RCOX$, RSO_2X), ar furniza intermediarul **13-3** (în care $X = Cl, Br$). Cuplarea încrucișată cu o specie de metal vinilic **13-4** cum ar fi viniltributilstananul, urmată de clivarea oxidativă a olefinei (*de exemplu*, OsO_4 , $NaIO_4$) ar da aldehida **13-5**. Formarea hidrazidei **13-6**, și ciclizarea oxidativă cu un reactiv adecvat cum ar fi MnO_2 sau $PhI(OAc)_2$ da apoi triazolul **13-7**. Halogenul poate fi cuplat încrucișat opțional cu R^6-M pentru a furniza intermediarii **13-8**. Deprotonarea selectivă a inelului triazol cu o bază puternică cum ar fi LiTMP și reacția cu o sursă de halogen electofil (*de exemplu*, I_2) ar da **13-9**. Halogenul poate fi cuplat încrucișat opțional cu R^5-M pentru a da compușii **13-10**. Conversia esterului din **13-10** la cetona **13-11** poate fi efectuată cum s-a descris în **Schema 3**. Cetona **13-11** poate fi tratată cu una dintre condițiile din **Schema 2** pentru a furniza o amină care poate fi convertită la compușii invenției **13-12** în conformitate cu **Schema 1**.

Schema 13.



Compuși cu **Formula I** și compuși invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N) în care $W = C-H$, $Z^1 = C$, $Z^2 = N$, $X^3 = N$, $X^4 = N$, $X^5 = CR^5$ pot fi preparați așa cum se arată în **Schema 14**. Materiile prime care conțin nitro **1-1** pot fi reduse la anilina **1-2**. Ciclizarea lui **1-2** cu un reactiv cum ar fi nitritul amil poate da indazolul **1-3**. Demetilarea lui **1-3** utilizând BBr_3 sau un acid puternic poate da fenolul **1-4**. Fenolul **1-4** poate fi convertit la triflatul **1-5** sub condiții standard cu anhidridă triflică. Protecția atomilor de azot indazol poate fi realizată pentru a da **1-6** împreună cu regioizomerul său. Deplasarea triflatului cu o amină adecvată poate da **1-7**. Cetona din **1-7** poate fi convertită la o amină prin diferite metode așa cum se arată în **Schema 3** pentru a furniza amina **1-8**. Amina **1-8** poate fi cuplată cu un acid carboxilic protejat opțional cum ar fi **1-2** (**Schema 1**) prin diferite metode așa cum se arată în **Schema 1**. După cuplare, orice grupări de protecție alese pot fi îndepărtate în condiții adecvate pentru îndepărtarea lor, care sunt de asemenea compatibile cu funcționalitatea prezentă în compușii rezultați cu **Formula I** și compușii invenției (compuși cu Formula I în care Y^1 este N, Y^2 este N, Z^1 este C, Z^2 este N). Se va recunoaște de către o persoană calificată în domeniu că ordinea etapelor din **Schema 14** poate fi modificată în considerație cu compatibilitatea grupărilor funcționale prezente în intermediari.

Schema 14.



Reacțiile pentru prepararea compușilor descriși aici pot fi efectuate în solvenți adecvați care pot fi cu ușurință selectați de către o persoană calificată în domeniul sintezei organice. Solvenții adecvați pot fi substanțial nereactivi cu materiile prime (reactanți), intermediarii, sau produsele la temperaturile la care sunt efectuate reacțiile, (de exemplu, temperaturi care pot varia de la temperatura de congelare a solventului până la temperatura de fierbere a solventului). O reacție dată poate fi efectuată într-un solvent sau într-un amestec de mai mult de un solvent. Depinzând de etapa de reacție particulară, solvenții adecvați pentru o etapă de reacție particulară pot fi selectați de către specialistul calificat.

Expresiile, „temperatură ambiantă” și „temperatura camerei” sau „rt” așa cum s-au utilizat în acest document, sunt înțelese în domeniu, și se referă în general la o temperatură, de exemplu o temperatură de reacție, care este aproximativ temperatura din camera în care este efectuată reacția, de exemplu, o temperatură de la aproximativ 20°C până la aproximativ 30°C.

Prepararea compușilor descriși aici poate implica protecția și deprotejarea diferitelor grupări chimice. Necesitatea de protecție și deprotejare, și selecția grupărilor adecvate de protecție, pot fi cu ușurință determinate de către o persoană calificată în domeniu. Chimia grupărilor de protecție poate fi găsită, de exemplu, în T. W. Greene și P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, ed. a 3-a, Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Reacțiile pot fi monitorizate în conformitate cu orice metodă adecvată cunoscută în domeniu. De exemplu, formarea produsului poate fi monitorizată prin mijloace spectroscopice, cum ar fi spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (de exemplu, ^1H sau ^{13}C), spectroscopia cu infraroșii, spectrofotometria (de exemplu, UV-vizibil), spectrometria de masă, sau prin metode cromatografice cum ar fi cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC), cromatografia de lichide- spectroscopia de masă (LCMS), sau cromatografia în strat subțire (TLC). Compușii pot fi purificați de către cei calificați în domeniu printr-o varietate de metode, incluzând cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC) și cromatografia pe siliciu cu fază normală.

Metode de utilizare

Compușii, sărurile sau stereoizomerii acestora descriși aici inhibă activitatea kinazei PI3K γ . Corespunzător, compușii, sărurile sau stereoizomerii descriși aici pot fi utilizați în metode de inhibare a kinazei PI3K γ prin punerea în contact a kinazei cu oricare dintre unul sau mai mulți compuși, săruri, sau compoziții descrise aici. În unele realizări, compușii sau sărurile pot fi utilizate în metode de inhibare a activității PI3K γ la un individ care are nevoie de respectiva inhibare prin administrarea unei cantități inhibitorie dintr-un compus sau sare descriși aici. În unele realizări, modularea este inhibarea. În unele realizări, punerea în contact este *in vivo*. În unele realizări, punerea în contact este *ex vivo*.

În unele realizări, PI3K γ include a mutație. O mutație poate fi o înlocuire a unui aminoacid cu un altul, sau o deleție dintr-unul sau mai mulți aminoacizi. În astfel de realizări, mutația poate fi prezentă în domeniul kinazic al PI3K γ .

În unele realizări, compusul sau sare inhibă în plus PI3K α .

Compușii sau sărurile descrise aici pot fi selective. Prin „selectiv” se înțelege că compusul se leagă la, sau inhibă PI3K γ , cu o afinitate sau potență mai mare, respectiv, în comparație cu cel puțin o altă kinază. În unele realizări, compușii invenției sunt inhibitori selectivi de PI3K γ peste PI3K δ , PI3K α , și

PI3K β . În unele realizări, compușii invenției sunt inhibitori selectivi de PI3K γ peste PI3K α și PI3K β . În unele realizări, selectivitatea poate fi cel puțin aproximativ de 2 ori, de 3 ori, de 5 ori, de 10 ori, sau de 20 de ori față de PI3K δ după cum s-a măsurat prin testele descrise aici. În unele realizări, selectivitatea poate fi testată la concentrația K_m ATP a fiecărei enzime. În unele realizări, selectivitatea compușilor invenției

5 poate fi determinată prin teste celulare asociate cu activitatea kinazei PI3K particulare.

Un alt aspect din prezenta invenție se referă la compușii prezentei invenții sau la o compoziție farmaceutică a acestora pentru utilizare în metode pentru tratarea unei boli sau tulburări asociate cu kinaza PI3K γ la un individ (*de exemplu*, pacient) prin administrarea la individul care are nevoie de un astfel de tratament a unei cantități eficiente terapeutic sau doze dintr-unul sau mai mulți compuși ai

10 prezentei invenții sau dintr-o compoziție farmaceutică a acestora. O boală sau tulburare asociată cu PI3K γ poate include orice boală, tulburare sau afecțiune care este direct sau indirect legată de expresia sau activitatea PI3K γ , incluzând supraexprimarea și/sau nivelurile de activitate normală.

În unele realizări, boala sau tulburarea este o boală sau tulburare autoimună, cancer, boală

15 cardiovasculară, sau boală neurodegenerativă.

În unele realizări, boala sau tulburarea este cancer pulmonar (de exemplu, cancer pulmonar nonmicrocelular), melanom, cancer pancreatic, cancer la sân, cancer la prostată, cancer hepatic, cancer la colon, cancer endometrial, cancer la vezică, cancer la piele, cancer la uter, cancer renal, cancer gastric, sau sarcom. În unele realizări, sarcomul este tumoare Askin, sarcom botrioid, condrosarcom, sarcom Ewing, hemangioendoteliom malign, schwanom malign, osteosarcom, sarcom alveolar al părții moi,

20 angiosarcom, cistosarcom filod, protuberanțe de dermatofibrosarcom, tumoare desmoidă, tumoare desmoplastică a celulei rotunde mici, sarcom epitelioid, condrosarcom extrascheletal, osteosarcom extrascheletal, fibrosarcom, tumoare stromală gastrointestinală (GIST), hemangiopericitom, hemangiosarcom, sarcom Kaposi, leiomiosarcom, liposarcom, limfangiosarcom, limfosarcom, tumoare malignă a tecii nervului periferic (MPNST), neurofibrosarcom, rabdomiosarcom, sarcom sinovial, sau sarcom pleomorfic nediferențiat.

În unele realizări, boala sau tulburarea este leucemie mieloidă acută (de exemplu, leucemie monocitară acută), limfom limfocitar mic, leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloasă cronică (CML), mielom multiplu, leucemie limfoblastică acută cu celule T (T-ALL), limfom cutanat cu celule T, leucemie limfocitară granulară mare, neoplasm matur (periferic) cu celule T (PTCL), limfom anaplastic cu celule mari (ALCL), sau limfom limfoblastic. În unele realizări, neoplasmul matur (periferic) cu celule T (PTCL) este leucemie prolimfocitară cu celule T, leucemie limfocitară granulară cu celule T, leucemie agresivă cu celule NK, micoză fungoidă/sindrom Sezary, limfom neoplazic cu celule mari (tip celule T), limfom enteropatic cu celule de tip T, leucemie/limfom cu celule T la adulți, sau limfom angioimunoblastic cu celule T. În unele realizări, limfomul anaplastic cu celule mari (ALCL) este

35 ALCL sistemic sau ALCL cutanat primar.

În unele realizări, boala sau tulburarea este limfom Burkitt, leucemie mieloblastică acută, leucemie mieloidă cronică, limfom non-Hodgkin, limfom Hodgkin, leucemie cu celule păroase, limfom cu celule manta, limfom limfocitar mic, limfom folicular, limfom limfoplasmatic, limfom extranodal al zonei marginale, macroglobulinemie Waldenstrom, leucemie prolimfocitară, leucemie limfoblastică acută, mielofibroză, limfom al țesutului limfatic asociat cu mucoasa (MALT), limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, granulomatoză limfomatoidă, limfom splenic al zonei marginale, limfom primar cu efuziune, limfom intravascular cu celule B mari, leucemie celulară plasmatică, plasmacitom extramedular, mielom înăbușit (mielom asimptomatic aka), gamopatie monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS), sau limfom difuz cu celule B mari.

În unele realizări, limfomul non-Hodgkin (NHL) este NHL recidivat, NHL refractar, NHL folicular recurent, NHL indolent (iNHL), sau NHL agresiv (aNHL).

În unele realizări, limfomul difuz cu celule B mari este limfom difuz cu celule B mari de tip cu celule B activate (ABC), sau limfom difuz cu celule B mari cu celule B ale centrului germinal (GCB).

În unele realizări, limfomul Burkitt este limfom Burkitt endemic, limfom Burkitt sporadic, sau

50 limfom de tip Burkitt.

În unele realizări, boala sau tulburarea este artrită reumatoidă, scleroză multiplă, lupus eritematos sistemic, astm, alergii, pancreatită, psoriazis, anafilaxie, glomerulonefrită, boală inflamatorie intestinală (de exemplu, boală Crohn și colită ulcerativă), tromboză, meningită, encefalită, retinopatie diabetică, hipertrofie benignă a prostatei, miastenia gravis, sindrom Sjögren, osteoartrită, restenoză, sau ateroscleroză.

În unele realizări, boala sau tulburarea este hipertrofie cardiacă, disfuncție miocitică cardiacă, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), presiune sanguină ridicată, ischemie, ischemie-reperfuzie, vasoconstricție, anemie (de exemplu, anemie hemolitică, anemia aplazică, sau anemie pură a celulei roșii), infecție bacteriană, infecție virală, respingerea grefei, boală renală, fibroză de șoc anafilactic, atrofia a mușchilor scheletici, hipertrofia mușchilor scheletici, angiogeneză, sepsis, respingerea grefei, glomeruloscleroză, fibroză renală progresivă, purpura trombocitopenică idiopatică (ITP), anemie

hemolitică autoimună, vasculită, lupus eritematos sistemic, nefrită lupică, pemfigus, sau nefropatie membranoasă.

În unele realizări, boala sau tulburarea este boală Alzheimer, traumă a sistemului nervos central, sau accident vascular cerebral.

5 În unele realizări, purpura trombocitopenică idiopatică (ITP) este ITP recidivat sau ITP refractar.

În unele realizări, vasculita este boală Behçet, sindrom Cogan, arterită cu celule gigant, polimialgie reumatică (PMR), arterită Takayasu, boală Buerger (tromboangiită obliterantă), vasculită a sistemului nervos central, boală Kawasaki, poliarterită nodoasă, sindrom Churg-Strauss, vasculită amestecată de crioglobulinemie (indusă de virusul esențial sau de hepatită C (HCV)), purpura Henoch-Schonlein (HSP), vasculită de hipersensibilitate, poliangeită microscopică, granulomatoză Wegener, sau vasculită sistemică asociată cu anticorpii de citoplasmă anti-neutrofilă (ANCA) (AASV).

Prezenta invenție mai furnizează un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în oricare din metodele descrise aici.

Prezenta invenție mai furnizează utilizarea unui compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru prepararea unui medicament pentru utilizare în oricare din metodele descrise aici.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „punere în contact” se referă la aducerea împreună a radicalilor indicați într-un sistem *in vitro* sau într-un sistem *in vivo*. De exemplu, „punerea în contact” a PI3K cu un compus al invenției include administrarea dintr-un compus din prezenta invenție unui individ sau pacient, cum ar fi un om, având PI3K, precum și, de exemplu, introducerea unui compus al invenției într-o mostră conținând o preparare celulară sau purificată care conține PI3K.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „individ” sau „pacient”, utilizat interschimbabil, se referă la orice animal, incluzând mamifere, preferabil șoareci, șobolani, alte rozătoare, iepuri, câini, pisici, porci, vite, oi, cai, sau primare, și cel mai preferabil oameni.

Așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „cantitate eficientă terapeutică” se referă la cantitatea de compus activ sau agent farmaceutic care declanșează răspunsul biologic sau medicinal care este căutat la un țesut, sistem, animal, individ sau om de către un cercetător, veterinar, doctor sau alt clinician.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „tratare” sau „tratament” se poate referi la una sau mai multe dintre (1) inhibarea bolii; de exemplu, inhibarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (adică, oprirea dezvoltării suplimentare a patologiei și/sau simptomatologiei); și (2) ameliorarea bolii; de exemplu, ameliorarea unei boli, afecțiuni sau tulburări la un individ care experimentează sau afișează patologia sau simptomatologia bolii, afecțiunii sau tulburării (adică, inversarea patologiei și/sau simptomatologiei) cum ar fi scăderea severității bolii.

Terapii de combinație

Unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari cum ar fi, de exemplu, chimioterapeutice, agenți antiinflamatori, steroizi, imunosupresive, agenți imunooncologici, inhibitori de enzimă metabolică, inhibitori ai receptorului de chemokine, și inhibitori de fosfatază, precum și Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, cKit, IGF-1R, RAF și inhibitori ai kinazei FAK cum ar fi, de exemplu, cei descriși în WO 2006/056399. Alți agenți cum ar fi anticorpii terapeutici pot fi utilizați în combinație cu compușii prezentei invenții pentru tratamentul bolilor, tulburărilor sau afecțiunilor asociate cu PI3K. Unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari pot fi administrați unui pacient simultan sau secvențial.

În unele realizări, compușii din prezenta divulgare pot fi combinați cu unul sau mai mulți inhibitori ai următoarelor kinaze pentru tratamentul cancerului: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, kinază CaM, kinază fosforilază, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFRα, PDGFRβ, CSF1R, TRUSĂ, 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 și B-Raf. În unele realizări, compușii din prezenta divulgare pot fi combinați cu unul sau mai mulți din următorii inhibitori pentru tratamentul cancerului sau infecțiilor. Exemple nelimitative de inhibitori care pot fi combinați cu compușii din prezenta divulgare pentru tratamentul cancerului și infecțiilor includ un inhibitor FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 sau FGFR4, de exemplu, INCB54828, INCB62079 și INCB63904), un inhibitor al JAK (JAK1 și/sau JAK2, de exemplu, ruxolitinib, baricitinib sau INCB39110), un inhibitor IDO (de exemplu, epacadostat și NLG919), un inhibitor LSD1 (de exemplu, INCB59872 și INCB60003), un inhibitor TDO, un inhibitor PI3K-delta (de exemplu, INCB50797 și INCB50465), un inhibitor Pim, un inhibitor CSF1R, un receptor de tirozin kinază TAM (Tyro-3, Axl, și Mer), un inhibitor de angiogeneză, un inhibitor al receptorului de interleukină, inhibitori ai membrilor familiei terminale bromo și extra (de exemplu, inhibitori de bromodomeniu sau inhibitori BET cum ar fi INCB54329 și INCB57643) și un antagonist al receptorului de adenosină sau combinații ale acestora.

În unele realizări, compusul sau sarea descrisă este aici administrată cu un inhibitor PI3Kδ. În unele realizări, compusul sau sarea descrisă aici este administrată cu un inhibitor al JAK. În unele realizări, compusul sau sarea descrisă aici este administrat cu un inhibitor JAK1 sau JAK2 (de exemplu, baricitinib sau ruxolitinib). În unele realizări, compusul sau sarea descrisă aici este administrat cu un inhibitor al JAK1. În unele realizări, compusul sau sarea descrisă aici administrat cu un inhibitor al JAK1, care este selectiv față de JAK2.

Exemplele de anticorpi pentru utilizare în terapia de combinație includ dar nu se limitează la Trastuzumab (de exemplu anti-HER2), Ranibizumab (de exemplu anti-VEGF-A), Bevacizumab (nume comercial Avastin, de exemplu anti-VEGF, Panitumumab (de exemplu anti-EGFR), Cetuximab (de exemplu anti-EGFR), Rituxan (anti-CD20) și anticorpi direcționați spre c-MET.

Unul sau mai mulți dintre următorii agenți pot fi utilizați în combinație cu compușii prezentei invenții și sunt prezentați ca o listă nelimitativă: un agent citostatic, cisplatin, doxorubicină, taxoter, taxol, etoposidă, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonă, tamoxifen, 5-fluorouracil, metotrexat, temozolomidă, ciclofosfamidă, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticorpi la EGFR, Gleevec™, intron, ara-C, adriamicină, citoxan, gemcitabină, muștar de uracil, Clormetină, Ifosfamidă, Melfalan, Clorambucil, Pipobroman, Trietilenmelamină, Trietilenfosforamină, Busulfan, Carmustină, Lomustină, Streptozocin, Dacarbazină, Floxuridină, Citarabină, 6-Mercaptopurină, 6-Tioguanină, fosfat de Fludarabină, oxaliplatin, leucovirin, ELOXATIN™, Pentostatina, Vinblastină, Vincristină, Vindezina, Bleomicină, Dactinomycină, Daunorubicină, Doxorubicină, Epirubicină, Idarubicină, Mitramicină, Deoxicoformicină, Mitomicină-C, L-Asparaginază, Tenipozidă 17.alfa.-Ethinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosteron, Prednison, Fluoximesteron, propionat de Dromostanolon, Testolactonă, Megestrolacetat, Metilprednisolon, Metiltestosteron, Prednisolon, Triamcinolon, Clorotrianisenă, Hidroxiprogesteron, Aminoglutetimidă, Estramustină, Medroxiprogesteronacetat, Leuprolid, Flutamida, Toremifenă, goserelin, Cisplatin, Carboplatin, Hidroxiuree, Amsacrină, Procarbazină, Mitotan, Mitoxantronă, Levamisol, Navelbenă, Anastrazol, Letrazol, Capecitabină, Reloxafină, Droloxafină, Hexametilmelamină, Avastin, herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, Vinorelbină, Porfimer, Erbitux, Lipozomală, Tiotepa, Altretamină, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestan, Fulvestrant, Ifosfomidă, Rituximab, C225, Campat, Clofarabină, cladribină, apidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabină, Sml1, fludarabină, pentostatin, triapină, didox, trimidox, amidox, 3-AP, și MDL-101,731.

Exemple suplimentare de chimioterapeutice includ inhibitori de proteozom (*de exemplu*, bortezomib), talidomidă, revlimid, și agenți care deteriorează ADN-ul cum ar fi melfalan, doxorubicină, ciclofosfamidă, vincristină, etoposidă, carmustină, și altele asemenea.

Exemplele de steroizi includ corticosteroizi cum ar fi dexametazonă sau prednison.

Exemplele de inhibitor Bcr-Abli includ compușii, și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, din genul și speciile divulgate în Brevetul S.U.A. nr. 5.521.184, WO 04/005281, și U.S. cu nr. serial 60/578,491.

Exemplele de inhibitori Flt-3 adecvați includ compușii, și sărurile lor acceptabile farmaceutic, cum s-au divulgat în WO 03/037347, WO 03/099771, și WO 04/046120.

Exemple de inhibitori RAF adecvați includ compușii, și sărurile lor acceptabile farmaceutic, cum s-au divulgat în WO 00/09495 și WO 05/028444.

Exemple de inhibitori FAK adecvați includ compușii, și sărurile lor acceptabile farmaceutic, cum s-au divulgat în WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, și WO 01/014402.

În unele realizări, compușii invenției pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți alți inhibitori ai kinazei incluzând imatinib, în special pentru tratarea pacienților rezistenți la imatinib sau alți inhibitori ai kinazei.

În unele realizări, compușii invenției pot fi utilizați în combinație cu un agent chimioterapeutic în tratamentul cancerului, și pot îmbunătăți răspunsul la tratament în comparație cu răspunsul la agentul chimioterapeutic singur, fără exacerbaria efectelor sale toxice. În unele realizări, compușii invenției pot fi utilizați în combinație cu un agent chimioterapeutic furnizat aici. De exemplu, agenții farmaceutici suplimentari utilizați în tratamentul mielomului multiplu, pot include, fără limitare, melfalan, melfalan plus prednison [MP], doxorubicină, dexametazonă, și Velcade (bortezomib). Alți agenți suplimentari utilizați în tratamentul mielomului multiplu includ Bcr-Abl, Flt-3, RAF și inhibitori ai kinazei FAK. Efectele aditive sau sinergice sunt obiectivele dorite ale combinării unui inhibitor al PI3K din prezenta invenție cu un agent suplimentar.

În unele realizări, inhibitorii PI3K γ furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori ai punctului de control imun pentru tratamentul cancerului cum s-a descris aici. Într-o realizare, combinația cu unul sau mai mulți inhibitori ai punctului de control imun cum s-a descris aici poate fi utilizată pentru tratamentul melanomului. Exemple de inhibitori ai punctului de control imun includ inhibitori împotriva moleculelor punctului de control imun cum ar fi CD27, CD28, CD40, CD122,

OX40, GITR, CD137, ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 și PD-L2. În unele realizări, compușii furnizați aici pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți agenți selectați dintre inhibitori KIR, inhibitori TIGIT, inhibitori LAIR1, inhibitori CD160, inhibitori 2B4, și inhibitori TGFR beta.

5 În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este anticorpul anti-PD-1, anticorpul anti-PD-L1, sau anticorpul anti-CTLA-4.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor PD-1 micromolecular sau un inhibitor PD-L1 micromolecular.

10 În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al PD-1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-1. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab, pembrolizumab (cunoscut de asemenea ca MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, sau AMP-224. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-1 este nivolumab sau pembrolizumab. În unele realizări, anticorpul anti-PD1 este pembrolizumab.

15 În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al PD-L1, de exemplu, un anticorp monoclonal anti-PD-L1. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-L1 este BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (cunoscut de asemenea ca RG7446), sau MSB0010718C. În unele realizări, anticorpul monoclonal anti-PD-L1 este MPDL3280A sau MEDI4736.

20 În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al CTLA-4, de exemplu, un anticorp anti-CTLA-4. În unele realizări, anticorpul anti-CTLA-4 este ipilimumab.

În unele realizări, inhibitorul unei molecule a punctului de control imun este un inhibitor al LAG3, de exemplu, un anticorp anti-LAG3. În unele realizări, anticorpul anti-LAG3 este BMS-986016.

25 În unele realizări, compușii invenției pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți inhibitori ai enzimei metabolice. În unele realizări, inhibitorul enzimei metabolice este un inhibitor al IDOL, TDO, sau arginazei. Exemple de inhibitori ai IDOL includ epacadostat și NGL919.

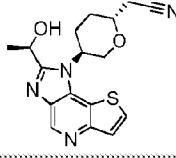
În unele realizări, compușii invenției pot fi utilizați în combinație cu un inhibitor al JAK sau PI3Kδ.

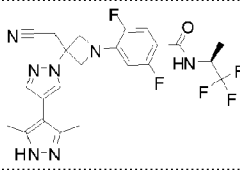
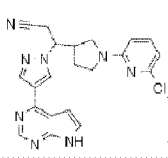
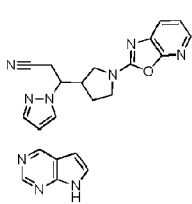
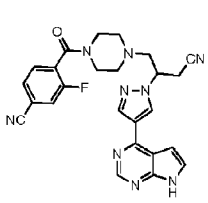
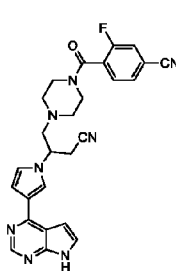
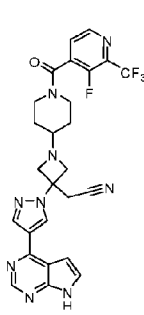
30 În unele realizări, inhibitorul JAK este selectiv pentru JAK1 și JAK1 față de JAK3 și TYK2. În unele realizări, inhibitorul JAK este selectiv pentru JAK1 față de JAK2, JAK3, și TYK2. În unele realizări, inhibitorul JAK inhibă JAK1 preferențial față de JAK2 (de exemplu, are un raport IC_{50} JAK1/JAK2 >1). În unele realizări, inhibitorul JAK este de aproximativ 10 ori mai selectiv pentru JAK1 față de JAK2.

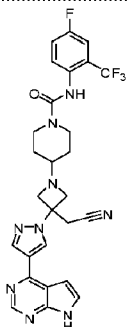
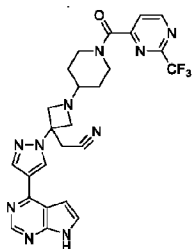
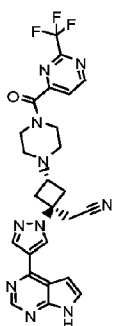
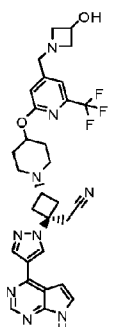
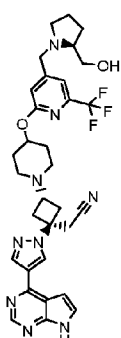
35 În unele realizări, inhibitorul JAK este 3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propannitril. În unele realizări, inhibitorul JAK este (3R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propannitril (ruxolitinib; cunoscut de asemenea ca INCB018424). Ruxolitinib are o IC_{50} de mai puțin de 10 nM la 1 mM ATP (test D) la JAK1 și JAK2. 3-Ciclopentil-3-[4-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propannitril și ruxolitinib pot fi făcute cu procedura descrisă în US 7.598.257 (Exemplul 67), depusă pe 12 decembrie 2006. În unele realizări, inhibitorul JAK1 și/sau JAK2 este sarea acidului fosforic de (3R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propannitril. În unele realizări, inhibitorul JAK1 și/sau JAK2 este 2-(3-(4-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(etilsulfonil)azetidin -3-il)acetonitril (baricitinib; cunoscut de asemenea ca INCB028050).

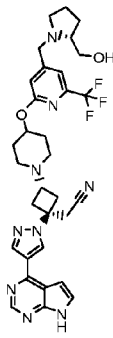
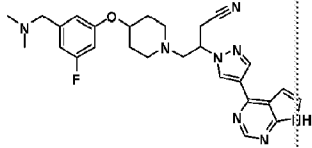
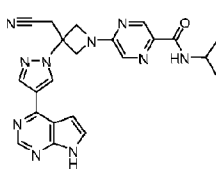
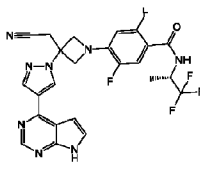
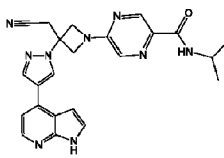
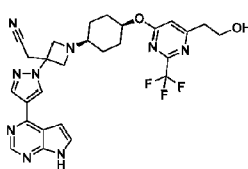
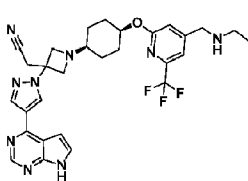
45 În unele realizări, inhibitorul JAK este un compus din Tabelul A, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Compușii din Tabelul 1 sunt inhibitori selectivi ai JAK1 (selectivi față de JAK2, JAK3, și TYK2). IC_{50} -urile s-au obținut prin metoda Testului D la 1 mM ATP.

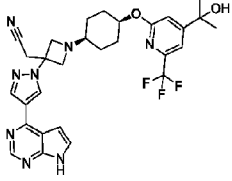
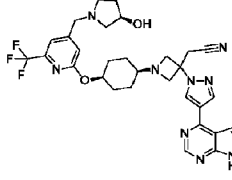
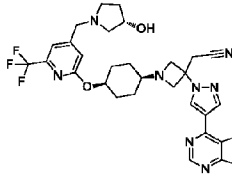
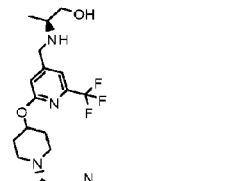
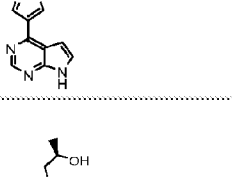
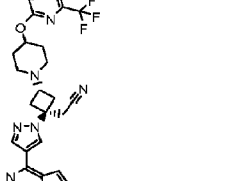
Tabelul A

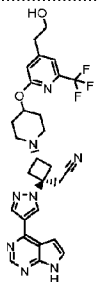
#	Prep.	Nume	Structură	IC_{50} JAK1 (nM)	JAK2/ JAK1
1	US 2014/012 1198	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-hidroxiethyl]-1H-imidazo[4,5-d]tieno [3,2-b]piridin-1-il} tetrahidro-2H-piran-2-il)acetonitril		++	>10
2	US 2014/034 3030	4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il) azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-		+++	>10

#	Prep.	Nume	Structură	IC ₅₀ JAK1 (nM)	JAK2/ JAK1
		trifluoro-1-metiletil] benzamidă			
3	US 2010/0298334 (Exemplul 2) ^a	3-[1-(6-cloropiridin-2-il)pirolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propannitril		+	>10
4	US 2010/0298334 (Exemplul 13c)	3-(1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propannitril		+	>10
5	US 2011/0059951 (Exemplul 12)	4-[(4-{3-ciano-2-[4-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil} piperazin-1-il) carbonil]-3-fluorobenzonitril		+	>10
6	US 2011/0059951 (Exemplul 13)	4-[(4-{3-ciano-2-[3-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirol-1-il]propil} piperazin-1-il) carbonil]-3-fluorobenzonitril		+	>10
7	US 2011/0224190 (Exemplul 1)	{1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitril		+	>10
8	US 2011/0224190 (Exemplul 154)	4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil] piperidin-1-carboxamidă		+	>10

#	Prep.	Nume	Structură	IC ₅₀ JAK1 (nM)	JAK2/ JAK1
					
9	US 0224190 (Exemplul 85)	2011/ [3-[4-(7H-pirololo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1- il]-1-(1-{[2- (trifluorometil)pirimid în-4- il]carbonil} piperidin-4- il)azetidin-3-il]acetonitril		+	>10
10	US 0149681 (Exemplul 7b)	2012/ [trans-1-[4-(7H-pirololo[2,3- d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol- 1-il]-3-(4-{[2-(trifluorometil) pirimidin-4-il]carbonil} piperazin-1-il) ciclobutil]acetonitril		+	>10
11	US 0149681 (Exemplul 157)	2012/ {trans-3-(4-{[4-[(3- hidroxiazetidin-1-il) metil]- 6-(trifluorometil) piridin-2- il]oxi} piperidin-1-il)-1-[4- (7H-pirololo[2,3-d]pirimidin- 4-il)-1H-pirazol-1- il]ciclobutil} acetonitril		+	>10
12	US 0149681 (Exemplul 161)	2012/ {trans-3-(4-{[4-{ [(2S)-2- (hidroximetil) pirolidin-1- il]metil}-6- (trifluorometil)piridin-2- il]oxi} piperidin-1-il)-1-[4- (7H-pirololo[2,3-d] pirimidin- 4-il)-1H-pirazol-1- il]ciclobutil} acetonitril		+	>10

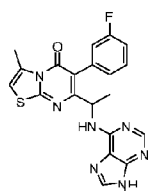
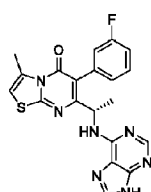
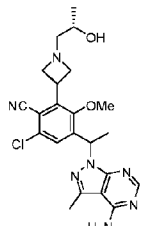
#	Prep.	Nume	Structură	IC ₅₀ JAK1 (nM)	JAK2/ JAK1
13	US 0149681 (Exemplul 162)	2012/ { <i>trans</i> -3-(4-{[4-{ [(2R)-2- (hidroximetil) pirolidin-1- il]metil}-6- (trifluorometil)piridin-2- il]oxi}piperidin-1-il)-1-[4- (7H-pirolo[2,3-d] pirimidin- 4-il)-1H-pirazol-1- il]ciclobutil} acetonitril		+	>10
14	US 0149682 (Exemplul 20) ^b	2012/ 4-(4-{3- [(dimetilamino)metil]-5- fluorofenoxi} piperidin-1-il)-3-[4-(7H- pirolo[2,3-d] pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]butannitril		+	>10
15	US 0018034 (Exemplul 18)	2013/ 5-{3-(cianometil)-3-[4-(7H- pirolo[2,3-d] pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]azetidin-1- il}-N-izopropilpirazin-2- carboxamidă		+	>10
16	US 0018034 (Exemplul 28)	2013/ 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H- pirolo[2,3-d] pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]azetidin-1- il}-2,5-difluoro-N-[(1S)- 2,2,2-trifluoro-1- metiletil]benzamidă		+	>10
17	US 0018034 (Exemplul 34)	2013/ 5-{3-(cianometil)-3-[4-(1H- pirolo[2,3-b] piridin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]azetidin-1- il}-N-izopropilpirazin-2- carboxamidă		+	>10
18	US 0045963 (Exemplul 45)	2013/ {1-(<i>cis</i> -4-{[6-(2-hidroxietil)- 2-(trifluorometil)pirimidin-4- il]oxi}ciclohexil)-3-[4-(7H- pirolo[2,3-d] pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]azetidin-3- il} acetonitril		+	>10
19	US 0045963 (Exemplul 65)	2013/ {1-(<i>cis</i> -4-{[4- [(etilamino)metil]-6- (trifluorometil)piridin -2- il]oxi}ciclohexil)-3-[4-(7H- pirolo[2,3-d] pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]azetidin-3- il} acetonitril		+	>10
20	US 0045963 (Exemplul 69)	2013/ {1-(<i>cis</i> -4-{[4-(1-hidroxi-1- metiletil)-6- (trifluorometil)piridin -2-		+	>10

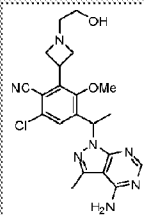
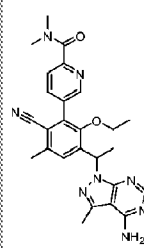
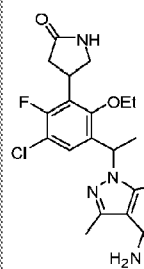
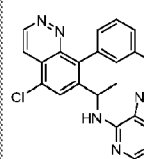
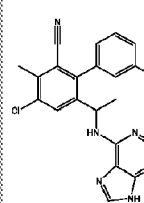
#	Prep.	Nume	Structură	IC ₅₀ JAK1 (nM)	JAK2/ JAK1
		il]oxi}ciclohexil)-3-[4-(7H-pirol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitril			
21	US 0045963 (Exemplul 95)	2013/ {1-(<i>cis</i> -4-{[4-{[(3R)-3-hidroxi-pirolidin-1-il] metil}-6-(trifluorometil) piridin-2-il]oxi} ciclohexil)-3-[4-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il]acetonitril		+	>10
22	US 0045963 (Exemplul 95)	2013/ {1-(<i>cis</i> -4-{[4-{[(3S)-3-hidroxi-pirolidin-1-il] metil}-6-(trifluorometil) piridin-2-il]oxi} ciclohexil)-3-[4-(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il]acetonitril		+	>10
23	US 0005166 (Exemplul 1)	2014/ { <i>trans</i> -3-(4-{[4-({[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil] amino} metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi} piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil} acetonitril		+	>10
24	US 0005166 (Exemplul 14)	2014/ { <i>trans</i> -3-(4-{[4-({[(2R)-2-hidroxi-propil] amino} metil)-6-(trifluorometil) piridin-2-il]oxi} piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil} acetonitril		+	>10
25	US 0005166 (Exemplul 15)	2014/ { <i>trans</i> -3-(4-{[4-({[(2S)-2-hidroxi-propil] amino} metil)-6-(trifluorometil) piridin-2-il]oxi} piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil} acetonitril		+	>10
26	US	2014/ { <i>trans</i> -3-(4-{[4-(2-		+	>10

#	Prep.	Nume	Structură	IC ₅₀ JAK1 (nM)	JAK2/ JAK1
	0005166 (Exemplul 20)	hidroxietil-6-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}piperidin-1-il)-1-[4-(7H-pirol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclobutil} acetonitril			
+ înseamnă <10 nM (vezi Exemplul D pentru condiții de test) ++ înseamnă ≤ 100 nM (vezi Exemplu ID pentru condiții de test) +++ înseamnă ≤ 300 nM (vezi Exemplul D pentru condiții de test) ^a Date pentru enantiomer 1 ^b Date pentru enantiomer 2					

- Inhibitorul PI3Kδ poate fi selectiv. Prin „selectiv” se înțelege că compusul se leagă la, sau inhibă o kinază, cu afinitate sau potență mai mare, respectiv, în comparație cu cel puțin o altă kinază. În unele realizări, inhibitorul PI3Kδ este un inhibitor selectiv al PI3Kδ (de exemplu, față de PI3Kα, PI3Kβ și PI3Kγ). În unele realizări, selectivitatea poate fi de cel puțin aproximativ 2 ori, 5 ori, 10 ori, de cel puțin aproximativ 20 ori, de cel puțin aproximativ 50 ori, cel puțin aproximativ 100 ori, de cel puțin aproximativ 200 ori, de cel puțin aproximativ 500 ori sau de cel puțin aproximativ 1000 ori. Selectivitatea poate fi măsurată prin metode de rutină în domeniu. În unele realizări, selectivitatea poate fi testată la concentrația K_m ATP a fiecărei enzime. În unele realizări, selectivitatea compușilor descriși aici poate fi determinată prin teste celulare asociate cu activitatea particulară a kinazei PI3K.

În unele realizări, inhibitorul de PI3Kδ este un compus prezentat în Tabelul B. Compușii din Tabelul B au fost testați în Testul C și prezentați a fi inhibitori de PI3Kδ cu valorile IC₅₀ din Tabelul B.

#	Prep.	Nume	Structură	PI3Kδ IC ₅₀ (nM)
27	US 2011/0015212 (Exemplul 10)	7-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-onă		+
28	US 2011/0015212 (Exemplul 15)	(S)-7-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-onă		+
29	US 2013/ 0059835 (Exemplul 269)	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-{1-[(2S)-2-hidroxipropil]azetid-3-il}-3-metoxibenzonitril		+
30	US 2013/ 0059835 (Exemplul 268)	4-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-		+

#	Prep.	Nume	Structură	PI3Kδ IC ₅₀ (nM)
		il)etil]-6-cloro-2-[1-(2-hidroxietil) azetidin-3-il]-3-metoxibenzonitril		
31	US 2013/ 0059835 (Exemplul 314)	5-{3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil]-6-ciano-2-etoxi-5-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamidă		+
32a, 32b, 32c, 32d	US 2013/ 0059835 (Exemplul 345-348 (patru diastereomeri)) Compușii 32a, 32b, 32c, și 32d sunt Exemplele 345, 346, 347, și respectiv 348	4-{3-[1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil]-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil} pirolidin-2-onă		32a (++), 32b (+) 32c (+) 32d (++)
33	US 2011/0183985 (Exemplul 17-enantiomer singur)	N-{1-[5-cloro-8-(3-fluorofenil)cinnolin-7-il] etil}-9H-purin-6-amină		+
34	US 2012/ 0157430	4-cloro-3'-fluoro-3-metil-6-[1-(9H-purin-6-ilamino) etil]bifenil-2-carbonitril		+++
+ înseamnă <50 nM ++ înseamnă 50 nM până la 200 nM +++ înseamnă 50 nM până la 100 nM				

În unele realizări, inhibitorul de PI3Kδ este selectat dintre:

(S)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirolidin-2-onă;

5 (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirolidin-2-onă;

(S)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirolidin-2-onă;

10 (R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirolidin-2-onă;

N-{(1S)-1-[5-cloro-8-(3-fluorofenil)cinnolin-7-il]etil}-9H-purin-6-amină;

și sărurile acceptabile farmaceutic ale oricăroră dintre cei anterior menționați.

În unele realizări, inhibitorul de PI3Kδ este selectat dintre:

4-[(R)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-{1-[(2S)-2-hidroxiopropil]azetidin-3-il}-3-metoxibenzonitril;
 4-[1(R)-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-[1-(2-hidroxietyl)azetidin-3-il]-3-metoxibenzonitril;
 5-3-[1(R)-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-ciano-2-etoxi-5-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamidă;
 4-[(S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-{1-[(2S)-2-hidroxiopropil]azetidin-3-il}-3-metoxibenzonitril;
 4-[1(S)-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-cloro-2-[1-(2-hidroxietyl) azetidin-3-il]-3-metoxibenzonitril;
 5-3-[1(S)-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil]-6-ciano-2-etoxi-5-metilfenil}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamidă;
 și sărurile acceptabile farmaceutic ale oricăroră dintre cei anterior menționați.

În unele realizări, inhibitorii PI3K γ furnizați aici pot fi administrați în combinație cu un inhibitor al JAK1 și/sau JAK2 sau cu un inhibitor al PI3K δ .

Agenții pot fi combinați cu prezentul compus într-o formă de dozare singură sau continuă, sau agenții pot fi administrați simultan sau secvențial ca forme de dozare separate.

În unele realizări, un corticosteroid cum ar fi dexametazona este administrat unui pacient în combinație cu compușii invenției unde dexametazona este administrată intermitent spre deosebire de în mod continuu.

În unele alte realizări, combinațiile compușilor invenției cu alți agenți terapeutici pot fi administrate unui pacient înainte de, în timpul, și/sau după un transplant de măduvă osoasă sau transplant de celule stem.

Formulări farmaceutice și forme de dozare

Când sunt utilizați ca agenți farmaceutici, compușii invenției pot fi administrați sub formă de compoziții farmaceutice. Aceste compoziții pot fi preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic, și pot fi administrate pe o varietate de căi, depinzând dacă este dorit tratamentul local sau sistemic și de zona care urmează să fie tratată. Administrarea poate fi topică (incluzând transdermală, epidermală, oftalmică și la membranele mucozale incluzând livrarea intranasală, vaginală și rectală), pulmonară (de exemplu, prin inhalare sau insuflare de pulberi sau aerosoli, incluzând prin nebulizator; intratraheală sau intranasală), orală sau parenterală. Administrarea parenterală include intravenoasă, intraarterială, subcutanată, intraperitoneală intramusculară sau injecție sau perfuzie; sau intracranială, de exemplu, administrare intratecală sau intraventriculară. Administrarea parenterală poate fi sub forma unei singure doze bolus, sau poate fi, de exemplu, printr-o pompă de perfuzie continuă. Compozițiile farmaceutice și formulările pentru administrarea topică pot include plasturi transdermali, unguente, loțiuni, creme, geluri, picături, supozitoare, pulverizatoare, lichide și pulberi. Purtătorii convenționali farmaceutici, apoși, pe bază de pulbere sau uleioși, agenți de îngroșare și altele asemenea pot fi necesar sau dezirabile.

Această invenție include de asemenea compoziții farmaceutice care conțin, ca ingredient activ, compusul invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în combinație cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic (excipienți). În unele realizări, compoziția este adecvată pentru administrare topică. În producerea compozițiilor invenției, ingredientul activ este de obicei amestecat cu un excipient, diluat cu un excipient sau înglobat într-un astfel de purtător în formă de, de exemplu, o capsulă, pliculeț, hârtie, sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi un material solid, semi-solid, sau lichid, care acționează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi în formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente conținând, de exemplu, până la 10% din masa compusului activ, capsule de gelatină moi și tari, supozitoare, soluții sterile injectabile, și pulberi ambalate steril.

În prepararea formulării, compusul activ poate fi măcinat pentru a furniza dimensiunea adecvată a particulei înainte de combinarea cu celelalte ingrediente. Dacă compusul activ este substanțial insolubil, el poate fi măcinat la o dimensiune a particulei de mai puțin de 200 mesh. Dacă compusul activ este substanțial solubil în apă, dimensiunea particulei poate fi ajustată prin măcinare pentru a furniza o distribuție substanțial uniformă în formulare, de exemplu de aproximativ 40 mesh.

Compușii invenției pot fi măcinați utilizând procedee de măcinare cunoscute cum ar fi măcinarea umedă pentru a obține o dimensiune a particulei adecvată pentru formarea tabletei și pentru alte tipuri de formulări. Preparările fin divizate (nanoparticule) ale compușilor invenției pot fi preparate prin procedee cunoscute în domeniu, de exemplu, vezi Cererea de brevet internațional nr. WO 2002/000196.

Unele exemple de excipienți adecvați includ lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidonuri, gumă de salcâm, fosfat de calciu, algați, tragacant, gelatină, silicat de calciu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, apă, sirop, și metil celuloză. Formulările pot include

suplimentar: agenți de lubrifiere cum ar fi talc, stearat de magneziu, și ulei mineral; agenți de umectare; agenți de emulsionare și de punere în suspensie; agenți de conservare cum ar fi metil- și propilhidroxibenzoați; agenți de îndulcire; și agenți de aromatizare. Compozițiile invenției pot fi formulate astfel încât să furnizeze eliberarea rapidă, susținută sau întârziată a ingredientului activ după administrarea la pacient prin utilizarea procedurilor cunoscute în domeniu.

Compozițiile pot fi formulate într-o formă de dozare unitară, fiecare dozaj conținând de la aproximativ 5 până la aproximativ 1000 mg (1 g), mai uzual de la aproximativ 100 până la aproximativ 500 mg, din ingredientul activ. Termenul „forme de dozare unitare” se referă la unități discrete fizic adecvate ca doze unitare pentru subiecții umani și alte mamifere, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculat pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat.

În unele realizări, compozițiile invenției conțin de la aproximativ 5 până la aproximativ 50 mg de ingredientul activ. O persoană având calificare obișnuită în domeniu va aprecia că aceste înglobări de compoziții conțin de la aproximativ 5 până la aproximativ 10, de la aproximativ 10 până la aproximativ 15, de la aproximativ 15 până la aproximativ 20, de la aproximativ 20 până la aproximativ 25, de la aproximativ 25 până la aproximativ 30, de la aproximativ 30 până la aproximativ 35, de la aproximativ 35 până la aproximativ 40, de la aproximativ 40 până la aproximativ 45, sau de la aproximativ 45 până la aproximativ 50 mg din ingredientul activ.

În unele realizări, compozițiile invenției conțin de la aproximativ 50 până la aproximativ 500 mg din ingredientul activ. O persoană având calificare obișnuită în domeniu va aprecia că aceste înglobări de compoziții conțin de la aproximativ 50 până la aproximativ 100, de la aproximativ 100 până la aproximativ 150, de la aproximativ 150 până la aproximativ 200, de la aproximativ 200 până la aproximativ 250, de la aproximativ 250 până la aproximativ 300, de la aproximativ 350 până la aproximativ 400, sau de la aproximativ 450 până la aproximativ 500 mg din ingredientul activ.

În unele realizări, compozițiile invenției conțin de la aproximativ 500 până la aproximativ 1000 mg din ingredientul activ. O persoană având calificare obișnuită în domeniu va aprecia că aceste înglobări de compoziții conțin de la aproximativ 500 până la aproximativ 550, de la aproximativ 550 până la aproximativ 600, de la aproximativ 600 până la aproximativ 650, de la aproximativ 650 până la aproximativ 700, de la aproximativ 700 până la aproximativ 750, de la aproximativ 750 până la aproximativ 800, de la aproximativ 800 până la aproximativ 850, de la aproximativ 850 până la aproximativ 900, de la aproximativ 900 până la aproximativ 950, sau de la aproximativ 950 până la aproximativ 1000 mg din ingredientul activ.

Doze similare ale compușilor descriși aici pot fi utilizate în metodele și utilizările invenției.

Compusul activ poate fi eficient pe un interval de dozare larg și este în general administrat într-o cantitate eficientă farmaceutică. Se va înțelege totuși că, cantitatea de compus administrată de fapt va fi uzual determinată de către un medic, în conformitate cu circumstanțe relevante, incluzând afecțiunea care trebuie tratată, calea de administrare aleasă, compusul actual administrat, vârsta, greutatea, și răspunsul pacientului individual, severitatea simptomelor pacientului, și altele asemenea.

Pentru prepararea compozițiilor solide cum ar fi tabletele, ingredientul activ principal este amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziție preformată solidă conținând un amestec omogen dintr-un compus din prezenta invenție. Când se face referire la aceste compoziții preformulate ca omogene, ingredientul activ este de obicei dispersat uniform prin compoziție astfel încât compoziția poate fi cu ușurință subdivizată în forme de dozare unitare efectiv egale cum ar fi tabletele, pilulele și capsulele. Această preformulare solidă este apoi subdivizată în forme de dozare unitare de tipul descris mai sus conținând de la, de exemplu, aproximativ 0,1 până la aproximativ 1000 mg de ingredient activ din prezenta invenție.

Tabletele sau pilulele din prezenta invenție pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a furniza o formă de dozare care să ofere avantajul acțiunii prelungite. De exemplu, tableta sau pilula poate cuprinde o componentă de dozaj interior și o componentă de dozaj exterior, cea din urmă fiind în forma unei envelope peste prima. Cele două componente pot fi separate printr-un strat enteric care servește pentru a rezista la dezintegrarea din stomac și a permite componentei interioare să treacă intactă în duoden sau să fie întârziată în eliberare. O varietate de materiale poate fi utilizată pentru un astfel de strat enteric sau acoperire, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimerici și amestecuri de acizi polimerici cu astfel de materiale ca șelac, alcool cetilic, și acetat de celuloză.

Formele lichide în care compușii și compozițiile prezentei invenții pot fi încorporate pentru administrare orală sau prin injecție includ soluții apoase, siropuri aromatizate adecvate, suspensii apoase sau uleioase, și emulsii aromatizate cu uleiuri comestibile cum ar fi uleiul din semințe de bumbac, uleiul de susan, uleiul din nucă de cocos, sau uleiul de arahide, precum și elixire și vehicule farmaceutice similare.

Compozițiile pentru inhalare sau insuflare includ soluții și suspensii în solvenți acceptabili farmaceutici, apoși sau organici, sau amestecuri ale acestora, și pulberi. Lichidul sau compozițiile solide pot conține excipienți acceptabili farmaceutici adecvați cum s-a descris mai sus. În unele realizări,

compozițiile sunt administrate pe cale orală sau respiratorie nazală pentru efect local sau sistemic. Compoziții pot fi nebulizate prin utilizarea de gaz inert. Soluțiile nebulizate pot fi respirate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi atașat la o mască de față, cagulă, sau mașină de respirat cu presiune pozitivă intermitentă. Soluția, suspensia, sau compozițiile pulbere pot fi

administrate oral sau nazal din dispozitive care livrează formulare într-o manieră adecvată. Formulările topice pot conține unul sau mai mulți purtători convenționali. În unele realizări, unguentele pot conține apă și unul sau mai mulți purtători hidrofobi selectați dintre, de exemplu, parafină lichidă, polioxietilen alchil eter, propilen glicol, vaselină albă, și altele asemenea. Compozițiile purtătoare de creme pot fi pe bază de apă în combinație cu glicerol și una sau mai multe alte componente, de exemplu monostearat de glicerină, PEG-monostearat de glicerină și alcool cetilstearyl. Gelurile pot fi formulate utilizând alcool izopropilic și apă, adecvate în combinație cu alte componente cum ar fi, de exemplu, glicerol, hidroxietil celuloză, și altele asemenea. În unele realizări, formulările topice conțin cel puțin aproximativ 0,1, cel puțin aproximativ 0,25, cel puțin aproximativ 0,5, cel puțin aproximativ 1, cel puțin aproximativ 2, sau cel puțin aproximativ 5 % din masa compusului invenției. Formulările topice pot fi ambalate adecvat în tuburi de, de exemplu, 100 g care sunt opțional asociate cu instrucțiuni pentru tratamentul afecțiunii selectate, de exemplu, psoriazis sau altă afecțiune a pielii.

Cantitatea de compus sau compoziție administrată unui pacient va varia depinzând de ce este administrat, scopul administrării, cum ar fi profilaxie sau terapie, starea pacientului, maniera de administrare, și altele asemenea. În aplicațiile terapeutice, compozițiile pot fi administrate unui pacient care deja suferă de o boală într-o cantitate suficientă pentru a vindeca sau cel puțin a opri parțial simptomele bolii și complicațiile sale. Dozele eficiente vor depinde de afecțiunea bolii care este tratată precum și de raționamentul medicului curant depinzând de factori cum ar fi severitatea bolii, vârsta, greutatea și afecțiunea generală a pacientului, și altele asemenea.

Compozițiile administrate unui pacient pot fi în forma compozițiilor farmaceutice descrise mai sus. Aceste compoziții pot fi sterilizate prin tehnicile de sterilizare convenționale, sau pot fi filtrate steril. Soluțiile apoase pot fi ambalate pentru utilizare cum sunt, sau liofilizate, prepararea liofilizateelor fiind combinată cu un purtător apos steril înainte de administrare. PH-ul preparărilor compusului vor fi de obicei între 3 și 11, mai preferabil de la 5 până la 9 și cel mai preferabil de la 7 până la 8. Se va înțelege că utilizarea anumitor dintre excipienții anteriori, purtători, sau stabilizatori va conduce la formarea de săruri farmaceutice.

Dozajul terapeutic al unui compus din prezenta invenție poate varia în conformitate cu, de exemplu, utilizarea particulară pentru care este făcut tratamentul, maniera de administrare a compusului, sănătatea și afecțiunea pacientului, și raționamentul medicului curant. Proporția sau concentrația dintr-un compus al invenției într-o compoziție farmaceutică poate varia depinzând de un număr de factori incluzând dozajul, caracteristicile chimice (de exemplu, hidrofobitatea), și calea de administrare. De exemplu, compușii invenției pot fi furnizați într-o soluție apoasă de tampon fiziologic conținând de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% m/v de compus pentru administrare parenterală. Unele intervale de dozare tipice sunt de la aproximativ 1 μg/kg până la aproximativ 1 g/kg din greutatea corporală pe zi. În unele realizări, intervalul de dozare este de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg din greutatea corporală pe zi. Dozajul este probabil să depindă de astfel de variabile ca tipul și măsura progresului bolii sau tulburării, starea de sănătate globală a pacientului particular, eficacitatea biologică relativă a compusului selectat, formularea excipientului, și calea sa de administrare. Dozele eficiente pot fi extrapolate din curbele de răspuns la doză derivate din sistemele de testare *in vitro* sau modele la animale.

Compozițiile invenției pot include în plus unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari cum ar fi un agent chimioterapeutic, steroid, compus antiinflamator, sau imunosupresiv, ale căror exemple sunt listate aici.

Compuși marcați și metode de testare

Un alt aspect din prezenta invenție se referă la compușii marcați ai invenției (radio-marcați, fluorescent-marcați, etc.) care ar fi utili nu numai în tehnicile imagistice ci de asemenea în teste, atât *in vitro* cât și *in vivo*, pentru localizarea și cuantificarea PI3K în mostrele de țesut, incluzând uman, și pentru identificarea liganzilor PI3K prin inhibarea legării unui compus marcat. Corespunzător, prezenta invenție include teste PI3K care conțin astfel de compuși marcați.

Prezenta invenție include în plus compuși marcați izotopic ai invenției. Un compus „izotopic” sau „radio-marcant” este un compus al invenției unde unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți sau substituiți cu atom având o masă atomică sau număr de masă diferite de masa atomică sau numărul de masă găsite de obicei în natură (*adică*, apare natural). Radionuclizii adecvați care pot fi încorporați în compușii prezentei invenții includ dar nu sunt limitați la ^2H (notat de asemenea cu D pentru deuteriu), ^3H (notat de asemenea cu T pentru tritiu), ^{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 și ^{131}I . Radionuclidul care este încorporat în compușii radio-marcați instant va depinde de aplicația specifică a

acelui compus radio-marcant. De exemplu, pentru marcarea PI3K *in vitro* și testele de competiție, compuși care încorporează ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , sau ^{35}S vor fi în general cei mai utili. Pentru aplicațiile radio-marcate ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br sau ^{77}Br vor fi în general cei mai utili.

Se înțelege că un „radio-marcant” sau „compus marcat” este un compus care are încorporat cel puțin un radionuclid. În unele realizări radionuclidul este selectat din grupul constând din ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S și ^{82}Br .

Prezenta invenție poate include în plus metode sintetice pentru încorporarea radio-izotopilor în compuși invenției. Metodele sintetice pentru încorporarea radio-izotopilor în compuși organici sunt bine cunoscute în domeniu, și cineva calificat în domeniu va recunoaște cu ușurință metodele aplicabile pentru compuși invenției.

Un compus marcat al invenției poate fi utilizat într-un test de selecție pentru a identifica/evalua compuși. De exemplu, un compus nou sintetizat sau identificat (*adică*, compus de testat) care este marcat poate fi evaluat pentru abilitatea sa de a se lega la PI3K prin monitorizarea variației sale de concentrație când este pus în contact cu PI3K, prin urmărirea marcajului. De exemplu, un compus de testat (marcat) poate fi evaluat pentru abilitatea sa de a reduce legarea altui compus despre care se cunoaște că se leagă la un PI3K (*adică*, compus standard). Corespunzător, abilitatea unui compus de testat de a concura cu compusul standard pentru legare la PI3K se corelează direct cu afinitatea sa de legare. Invers, în unele alte teste de selecție, compusul standard este marcat și compuși testați sunt nemarcați. Corespunzător, concentrația de compus standard etichetat este monitorizată pentru a evalua competiția între compusul standard și compusul de testat, și astfel este stabilită afinitatea relativă de legare a compusului de testat.

Truse

Prezenta invenție include de asemenea truse farmaceutice utile, de exemplu, în tratamentul sau prevenirea bolilor sau tulburărilor asociate cu PI3K, cum ar fi cancerul, care includ unul sau mai multe recipiente care conțin o compoziție farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus al invenției. Astfel de truse pot include în plus, dacă se dorește, una sau mai multe dintre diferitele componente ale trusei farmaceutice convenționale, cum ar fi, de exemplu, recipiente cu unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic, recipiente suplimentare, etc., după cum va fi cu ușurință evident celor calificați în domeniu. Instrucțiunile, fie ca inserturi sau ca etichete, care indică cantitățile componentelor ce vor fi administrate, instrucțiuni de administrare, și/sau instrucțiuni pentru amestecarea componentelor, pot fi de asemenea incluse în trusă.

Invenția va fi descrisă în mai multe detalii pe calea exemplelor specifice. Următoarele exemple sunt oferite în scopuri ilustrative, și nu sunt intenționate să limiteze invenția în nici o manieră. Cei calificați în domeniu vor recunoaște cu ușurință o varietate de parametri necritici care pot fi modificați sau schimbați pentru a da în mod esențial aceleași rezultate. Compuși din exemple au fost găsiți ca fiind inhibitori ai PI3K γ în conformitate cu cel puțin un test descris aici.

EXEMPLE

Purificările LC-MS preparatoare ale unora din compuși preparați au fost efectuată pe sisteme fracționare direcționate spre masă Waters. Setările echipamentului de bază, protocoalele, și software-ul de control pentru funcționarea acestor sisteme au fost descrise în detaliu în literatură (vezi de exemplu „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); și „Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004)). Compuși separați au fost de obicei supuși la spectrometrie de masă prin cromatografie analitică de lichide (LCMS) pentru analiza purității în următoarele condiții: Instrument; seria Agilent 1100, LC/MSD, Coloană: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm , 2,1 x 50 mm, Tampoane: fază mobilă A: 0,025% TFA în apă și fază mobilă B: acetonitril; gradient 2% până la 80% de B în 3 minute cu debit 2,0 mL/minut.

Unii dintre compuși preparați au fost de asemenea separați pe o scară preparativă prin cromatografie de lichide de înaltă performanță cu fază inversă (RP-HPLC) cu detector MS sau cromatografie rapidă (gel de siliciu) cum s-a indicat în exemple. Condițiile de coloană tipice pentru preparativă de cromatografie de lichide de înaltă performanță cu fază inversă (RP-HPLC) sunt după cum urmează:

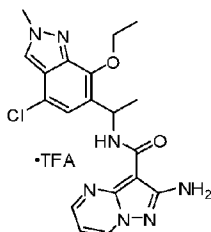
pH = 2 purificări: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm , coloană 19 x 100 mm, eluând cu fază mobilă A: 0,1% TFA (acid trifluoroacetic) în apă și fază mobilă B: acetonitril; debitul a fost de 30 mL/minut, gradientul de separare a fost optimizat pentru fiecare compus utilizând protocolul Compound Specific Method Optimization cum s-a descris în literatură (vezi de exemplu „Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)). De obicei, debitul utilizat cu coloana 30 x 100 mm a fost de 60 mL/minut.

pH = 10 purificări: Waters XBridge C₁₈ 5 μm , coloană 19 x 100 mm, eluând cu fază mobilă A: 0,15% NH₄OH în apă și fază mobilă B: acetonitril; debitul a fost de 30 mL/minut, gradientul de separare

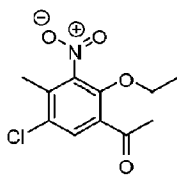
a fost optimizat pentru fiecare compus utilizând protocolul Compound Specific Method Optimization cum s-a descris în literatură (vezi de exemplu „Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization“, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)). De obicei, debitul utilizat cu coloana 30 x 100 mm a fost de 60 mL/minut.

Invenția va fi descrisă în mai multe detalii pe calea exemplurilor specifice. Următoarele exemple sunt oferite pentru scopuri ilustrative, și nu sunt intenționate să limiteze invenția în nici o manieră. Cei calificați în domeniu vor recunoaște cu ușurință o varietate de parametri necritici care pot fi modificați sau schimbați pentru a da în mod esențial aceleași rezultate.

Exemplul 1. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-etoxi-2-metil-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

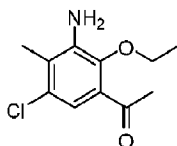


Etapa 1. 1-(5-cloro-2-etoxi-4-metil-3-nitrofenil)etanonă



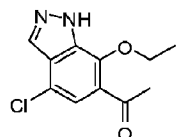
La o soluție de 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-3-nitrofenil)etanonă (1,0 g, 4,4 mmol, de la Oakwood) în DMF (10 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (1,2 g, 8,7 mmol) și iodoetan (0,52 mL, 6,5 mmol), și amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C timp de 1,5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost partiționat între apă (30 mL) și EtOAc (30 mL), și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (20 mL), și straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (0-20% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (1,07 g, 95%) ca ulei incolor. LCMS calculat pentru C₁₁H₁₃ClNO₄ (M+H)⁺: m/z = 258,0; găsit: 258,0.

Etapa 2. 1-(3-amino-5-cloro-2-etoxi-4-metilfenil)etanonă



La o soluție de 1-(5-cloro-2-etoxi-4-metil-3-nitrofenil)etanonă (1,0 g, 3,9 mmol) în MeOH (10 mL) s-a adăugat Pt/C (5 g%, 200 mg, 0,04 mmol). Atmosfera a fost înlocuită cu hidrogen și amestecul de reacție a fost agitat sub un balon presurizat de hidrogen peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de celite, care a fost spălat cu MeOH suplimentar (20 mL), și volatilele au fost evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (0-20% EtOAc/hexani) pentru a da produsul ca solid alb (630 mg, 71%). LCMS calculat pentru C₁₁H₁₅ClNO₂ (M+H)⁺: m/z = 228,1; găsit: 228,1.

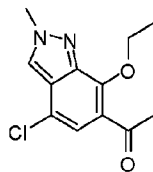
Etapa 3. 1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanonă



La o soluție de 1-(3-amino-5-cloro-2-etoxi-4-metilfenil)etanonă (630 mg, 2,8 mmol) în AcOH (17 mL) s-a adăugat amid nitrit (0,41 mL, 3,0 mmol) în picătură la temperatura camerei. După agitare timp de 0,5 ore, s-a observat un precipitat, și amestecul de reacție a fost încălzit la 110°C timp de 1 oră. Soluția a fost răcită la temperatura camerei și volatilele au fost evaporate. Reziduul a fost azeotropat cu toluen (50 mL) pentru a îndepărta orice AcOH rămas. Solidul oranj rezultat (630 mg, 95%) a fost uscat

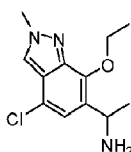
sub vid înaintat peste noapte și utilizat fără purificare. LCMS calculat pentru $C_{11}H_{12}ClN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 239,1; găsit: 239,1.

Etapa 4. 1-(4-cloro-7-etoxi-2-metil-2H-indazol-6-il)etanonă



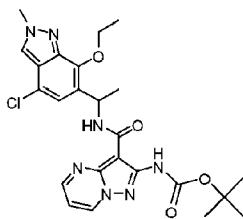
La o soluție de 1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanonă (30,0 mg, 0,126 mmol) în EtOAc uscat (1 mL) s-a adăugat tetrafluoroborat de trimetiloxoni (24 mg, 0,16 mmol) la temperatura camerei. Suspensia a fost încălzită până la 40°C până la dizolvare completă, și soluția rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. Soluția a fost diluată cu EtOAc (10 mL) și spălată cu NaHCO₃ saturat (5 mL). Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat, și solidul rezultat a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-30% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (27,1 mg, 85%). LCMS calculat pentru $C_{12}H_{14}ClN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 253,1; găsit: 253,1.

Etapa 5. 1-(4-cloro-7-etoxi-2-metil-2H-indazol-6-il)etanamină



O soluție de 1-(4-cloro-7-etoxi-2-metil-2H-indazol-6-il)etanonă (27,1 mg, 0,107 mmol) și acetat de amoniu (120 mg, 1,6 mmol) în MeCN (1 mL) și MeOH (1 mL) a fost încălzită la 65°C timp de 0,5 ore. Soluția a fost răcită la temperatura camerei, și s-a adăugat cianoborohidru de sodiu (17 mg, 0,27 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 65°C peste noapte. Soluția a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu EtOAc (10 mL), și stinsă cu NaHCO₃ sat. (5 mL). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu EtOAc (10 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate, și produsul a fost utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS calculat pentru $C_{12}H_{14}ClN_2O$ (M-NH₂)⁺: m/z = 237,1; găsit: 237,1.

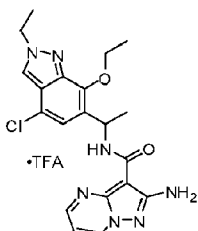
Etapa 6. 3-(1-(4-cloro-7-etoxi-2-metil-2H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-a] pirimidin-2-ilcarbamate de terț-butil



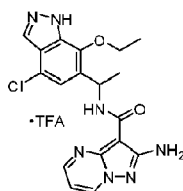
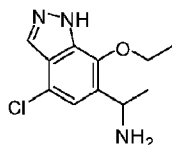
La o fiolă conținând 1-(4-cloro-7-etoxi-2-metil-2H-indazol-6-il)etanamină (27,2 mg, 0,107 mmol, din Exemplul 1, Etapa 5), acid 2-[(terț-butoxicarbonil) amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (39 mg, 0,14 mmol, de la J&W Pharmlab), și hexafluorofosfat de N,N,N,N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (53 mg, 0,14 mmol) s-a adăugat DMF (2 mL), urmat de adăugarea în picătură de N,N-diizopropiletilamină (0,037 mL, 0,21 mmol) la temperatura camerei. După agitare timp de 1 oră, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (10 mL) și stins cu apă (5 mL). Straturile au fost separate, și stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Produsul a fost utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS calculat pentru $C_{24}H_{29}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z = 514,2; găsit: 514,2.

Etapa 7. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-etoxi-2-metil-2H-indazol-6-il) etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

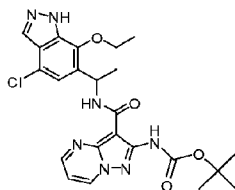
Terț-butil 3-(1-(4-cloro-7-etoxi-2-metil-2H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo [1,5-a]pirimidin-2-ilcarbamate (54 mg, 0,107 mmol, din Exemplul 1, Etapa 6) a fost preluat în CH₂Cl₂ (2 mL), și s-a adăugat acid trifluoroacetic (0,6 mL, 7 mmol) la temperatura camerei. După 1 oră, volatilele au fost evaporate. Reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă (coloană C-18 eluând cu un gradient apă: acetonitril tamponat la pH 2 cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a da compusul din titlu ca solid alb. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) 8,91 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,5, 1,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,51 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,70 - 4,59 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS calculat pentru $C_{19}H_{20}ClN_7O_2Na$ (M+Na)⁺: m/z = 436,1; găsit: 436,1.

Exemplul 2. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-etoxi-2-etil-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă pentru Exemplul 1, substituind tetrafluoroboratul de trietiloxoni în locul tetrafluoroboratului de trimetiloxoni din Etapa 4. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J = 4,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 5,50 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,69 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H), 4,63 (dq, $J = 9,6, 7,2$ Hz, 1H), 4,47 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LCMS calculat pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: $m/z = 450,1$; găsit: 450,1.

Exemplele 3a & 3b. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (enantiomeri singuri izolați)**Etapa 1. 1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanamină**

Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 1, Etapa 5, începând de la 1-(4-cloro-7-etoxi-2-metil-2H-indazol-6-il)etanonă (450 mg, 1,9 mmol, din Exemplul 1, Etapa 3). LCMS calculat pentru $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ ($\text{M}-\text{NH}_2$) $^+$: $m/z = 223,1$; găsit: 223,1.

Etapa 2. 3-(1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-o] pirimidin-2-ilcarbamate de terț-butil

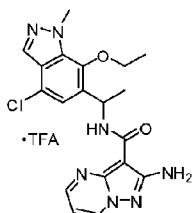
Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 1, Etapa 6, începând de la 1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanamină (preparat în etapa anterioară). Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc/hexani) pentru a da compusul racemic din titlu ca un solid alburiu (560 mg, 59%). LCMS calculat pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 500,2$; găsit: 500,2. O fracțiune a acestui material (120 mg) a fost separată prin HPLC chirală (Chiral Technologies Chiralcel AD-H, 5 μm , 20 x 250 mm, eluând cu 20% EtOH/hexani, 18 mL/min) pentru a da enantiomerul 1 (primul care eluează, timp de retenție 8,4 min; 30 mg) și enantiomerul 2 (al doilea care eluează, timp de retenție 11,2 min; 30 mg).

Etapa 3. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil] pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (enantiomeri singuri izolați)

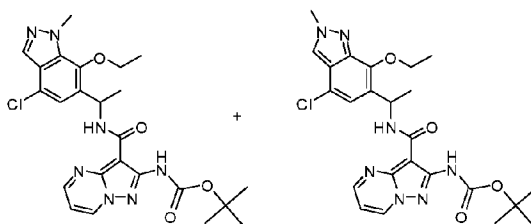
După îndepărtarea solventului *in vid*, fiecare enantiomer din Exemplul 3, Etapa 2 a fost deprotejat separat prin agitare cu TFA (0,5 mL) în CH_2Cl_2 (2 mL) timp de 0,5 ore. Volatilele au fost îndepărtate în vid pentru a da compusul din titlu ca enantiomer singur, care nu a necesitat purificare. **Enantiomerul 1 (Exemplul 3a):** ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,7,$

4,5 Hz, 1H), 5,55 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS calculat pentru $C_{18}H_{18}ClN_7O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 400,1$; găsit: 400,2. **Enantiomerul 2 (Exemplul 3b)**: LCMS calculat pentru $C_{18}H_{18}ClN_7O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 400,1$; găsit: 400,2.

Exemplul 4. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-etoxi-1-metil-1H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă



Etapa 1. 3-(1-(4-cloro-7-etoxi-1-metil-1H-indazol-6-il)etilcarbamoyl)pirazolo[1,5-a] pirimidin-2-ilcarbamoyl de terț-butil & 3-(1-(4-cloro-7-etoxi-2-metil-2H-indazol-6-il) etilcarbamoyl)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbamoyl de terț-butil



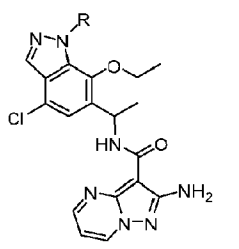
La o soluție de [3-([1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil]amino)carbonil] pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]carbamoyl de terț-butil (30 mg, 0,06 mmol, din Exemplul 3, Etapa 2) în DMF (0,5 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (16 mg, 0,12 mmol), urmat de iodură de metil (6 μ L, 0,09 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C timp de 3 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (10 mL) și spălat cu apă (5 mL). Stratul organic a fost uscat pe $MgSO_4$, filtrat și concentrat, și produsul a fost utilizat fără purificare. Compușii din titlu au fost obținuți într-un raport aproximativ de 1:1. LCMS calculat pentru $C_{24}H_{29}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: $m/z = 514,2$; găsit: 514,1.

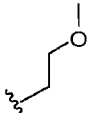
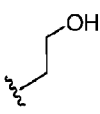
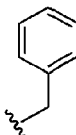
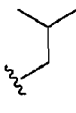
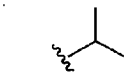
Etapa 2. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-etoxi-1-metil-1H-indazol-6-il) etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă & trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-2-metil-2H-indazol-6-il)etil)pirozolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Deprotejarea a fost efectuată cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 7. Împreună cu regioizomerul N1 indazol dorit, regioizomerul N2 a fost de asemenea obținut într-un raport de ~1:1. Reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă (coloană C-18 eluând cu un gradient de apă:acetonitril [37,4-57,4% acetonitril] tamponat la pH 2 cu 0,1% acid trifluoroacetic). Compușii din titlu au fost separabili și fiecare a fost obținut ca solid alb. Izomerul N1 (Exemplul 4): Timp de retenție = 5,9 min. LCMS calculat pentru $C_{19}H_{21}ClN_7O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 414,1$; găsit: 414,1. Izomerul N2 (Exemplul 1): Timp de retenție = 4,9 min.

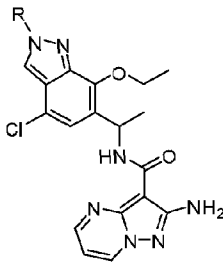
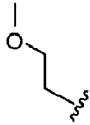
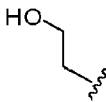
Exemplele 5-13 au fost sintetizate printr-o alchilare cu halogenura alchil adecvată și deprotejarea ulterioară cum s-a descris în Exemplul 4. În fiecare caz, etapa de alchilare a dat un amestec variabil de regioizomeri indazol N1 și N2. Acești izomeri au fost separabili prin HPLC preparativă după deprotejare, în afara cazului când s-a notat altfel. Regioizomerii N1 preparați și datele corespunzătoare sunt listate în Tabelul 1. Regioizomerii N2 preparați și datele corespunzătoare sunt listate în Tabelul 2.

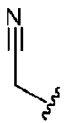
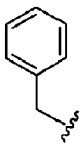
Tabelul 1.

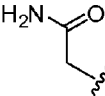
				
Nr. ex.	Nume	R=	LCMS	¹ H RMN
5	trifluoroacetat de 2-amino-N-		Calculat	pentru

	{1-[4-cloro-7-etoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-6-il]etil} pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		$C_{21}H_{25}ClN_7O_3$ (M+H) ⁺ : m/z = 458,2; găsit: 458,2	
6	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1-(2-hidroxietyl)-1H-indazol-6-il)etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru $C_{20}H_{23}ClN_7O_3$ (M+H) ⁺ : m/z = 444,2; găsit: 444,2	
7	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-1-(cianometil)-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru $C_{20}H_{20}ClN_8O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 439,1; găsit: 439,2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,84 - 5,69 (m, 2H), 5,53 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 1H), 4,12 (dq, J = 9,2, 7,0 Hz, 1H), 1,54 (t, J = 6,8 Hz, 6H).
8	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(1-benzil-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru $C_{25}H_{25}ClN_7O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 490,2; găsit: 490,2	
9	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1-izobutil-1H-indazol-6-il)etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 456,2; găsit: 456,2	
10	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-1-ciclobutil-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru $C_{22}H_{25}ClN_7O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 454,2; găsit: 454,2	
11	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1-izopropil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 442,2; găsit: 442,1	

Tabelul 2.

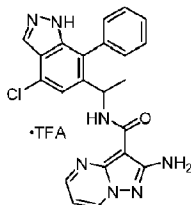
				
Nr. ex.	Nume	R=	LCMS	¹ H RMN
5a	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru C ₂₁ H ₂₅ ClN ₇ O ₃ (M+H) ⁺ : m/z = 458,2; găsit: 458,2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) 8 8,91 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,50 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,71 - 4,62 (m, 2H), 4,61 (dd, J = 6,4, 4,0 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 10,2, 5,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
6a	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-2-(2-hidroxi-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru C ₂₀ H ₂₃ ClN ₇ O ₃ (M+H) ⁺ : m/z = 444,2; găsit: 444,2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) 8 8,91 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,50 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,69 (dq, J = 9,6, 7,0 Hz, 1H), 4,63 (dq, J = 9,6, 7,0 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H),

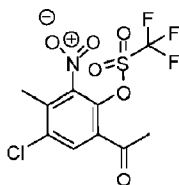
				1,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
7a	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-2-(cianometil)-7-etoxi-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru $C_{20}H_{20}ClN_8O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 439,1; găsit: 439,2	
8a	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(2-benzil-4-cloro-7-etoxi-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru $C_{25}H_{25}ClN_7O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 490,2; găsit: 490,2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) 8 8,91 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,49 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,66 (dq, $J = 9,8, 7,1$ Hz, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
9a	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-2-izobutil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru $C_{22}H_{27}ClN_7O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 456,2; găsit: 456,2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) 8 8,91 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 5,50 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,68 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H), 4,63 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,29 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

				0,87 (dd, $J = 6,7, 3,7$ Hz, 6H).
10a	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-2-ciclobutil-7-etoxi-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru $C_{22}H_{25}ClN_7O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 454,2; găsit: 454,2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J = 4,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 5,50 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,22-5,14 (m, 1H), 4,72 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H), 4,65 (dq, $J = 9,7, 7,0$ Hz, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,49 (m, 3H), 1,91- 1,83 (m, 3H), 1,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
11a	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(2-cloro-7-etoxi-2-izopropil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 442,2; găsit: 442,1	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 5,50 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,85 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,71 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H), 4,64 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
12	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(2-(2-amino-2-oxoetil)-4-cloro-7-etoxi-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă izolat ca un		Calculat pentru $C_{20}H_{22}ClN_8O_3$ (M+H) ⁺ : m/z = 457,1; găsit: 457,2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,55

	amestec 3:1 inseparabil de regioizomeri N2:N1; datele RMN raportate sunt pentru izomerul N2 (major)			(dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,65 (dq, $J = 9,6, 7,1$ Hz, 1H), 4,60 (dq, $J = 9,5, 7,1$ Hz, 1H), 1,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
13	trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(2-(but-2-iril)-4-cloro-7-etoxi-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă izolat ca un amestec 3:1 inseparabil de regioizomeri N2:N1; datele RMN raportate sunt pentru izomerul N2 (major)		Calculat pentru $C_{22}H_{23}ClN_7O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 452,2; găsit: 452,2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 5,51 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,33 (q, $J = 2,3$ Hz, 2H), 4,67 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H), 4,62 (dq, $J = 9,6, 7,0$ Hz, 1H), 1,86 (t, $J = 2,5$ Hz, 3H), 1,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

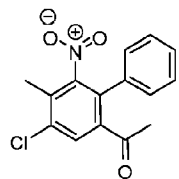
Exemplul 14. trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă





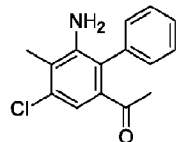
Trifluoroanhidrida metansulfonică (1M/CH₂Cl₂, 13 mL, 13 mmol) a fost adăugată la o soluție de 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-3-nitrofenil)etanonă (2,0 g, 8,7 mmol, de la Oakwood) și trietilamină (2,4 mL, 17 mmol) în THF (20 mL) la -78°C. Soluția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 0,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (30 mL) și stins cu NaHCO₃ sat. (20 mL). Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu NaCl sat. (20 mL), uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (0-15% EtOAc/hexani) pentru a da produsul ca un ulei portocaliu (3,2 g, 100%). LCMS calculat pentru C₁₀H₈ClF₃NO₆S (M+H)⁺: m/z = 362,0; găsit: 361,8.

Etapa 2. 1-(4-cloro-5-metil-6-nitrobifenil-2-il)etanonă



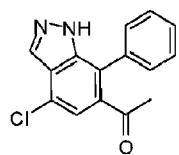
La o soluție de trifluorometansulfonat de 6-acetil-4-cloro-3-metil-2-nitrofenil (3,2 g, 8,8 mmol) în toluen (20 mL) s-a adăugat o soluție de bicarbonat de sodiu (1,4 g, 17 mmol) în apă (20 mL), urmată de acid fenilboronic (1,2 g, 10,0 mmol) și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (0,48 g, 0,41 mmol). S-a barbotat azot prin soluție timp de 5 min, și amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C (temp. băii) timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (30 mL), straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu NaCl saturată (20 mL), uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (0-10% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (2,3 g, 88%). LCMS calculat pentru C₁₅H₁₃ClNO₃ (M+H)⁺: m/z = 290,1; găsit: 290,0.

Etapa 3. 1-(6-amino-4-cloro-5-metilbifenil-2-il)etanonă



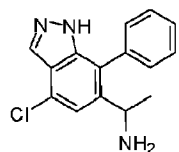
Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 1, Etapa 2, începând de la 1-(4-cloro-5-metil-6-nitrobifenil-2-il)etanonă (2,25 g, 7,77 mmol). Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (0-20% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (1,57 g, 78%). LCMS calculat pentru C₁₅H₁₃ClNO (M+H)⁺: m/z = 260,1; găsit: 260,0.

Etapa 4. 1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă



Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 1, Etapa 3, începând de la 1-(6-amino-4-cloro-5-metilbifenil-2-il)etanonă (1,57 g, 6,04 mmol). Produsul a fost obținut ca un solid oranj (1,64 g, 100%). LCMS calculat pentru C₁₅H₁₂ClN₂O (M+H)⁺: m/z = 271,1; găsit: 271,0.

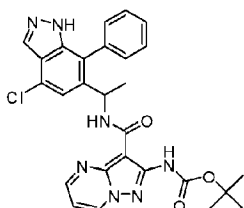
Etapa 5. 1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanamină



Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 1, Etapa 5, începând de la 1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă (591 mg, 2,18 mmol). Produsul a fost utilizat

fără purificare (a fost presupus randament teoretic). LCMS calculat pentru $C_{15}H_{12}ClN_2$ (M-NH₂)⁺: m/z = 255,1; găsit: 255,1.

Etapa 6. 3-(1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-a] pirimidin-2-ilcarbamate de terț-butil

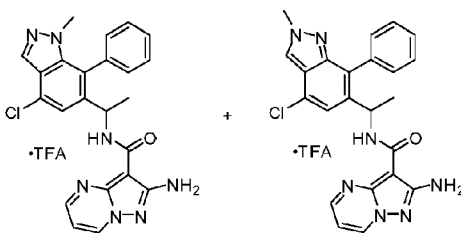


Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura generală descrisă în Exemplul 1, Etapa 6, începând de la 1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanamină (593 mg, 2,18 mmol). Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (0-60% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu ca un solid alburiu (562 mg, 48%). LCMS calculat pentru $C_{27}H_{26}ClN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 532,2; găsit: 532,2.

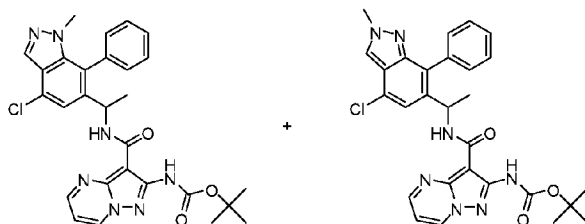
Etapa 7. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Deprotejarea a fost efectuată cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 7, începând de la 3-(1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbamate de terț-butil (10 mg, 0,020 mmol). Reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă (coloană C-18 eluând cu un gradient de apă: acetonitril tamponat la pH 2 cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a da compusul din titlu ca solid alb. LCMS calculat pentru $C_{22}H_{19}ClN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 432,1; găsit: 432,1.

Exemplele 15 & 16. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-1-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă & trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-2-metil-7-fenil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă



Etapa 1. 3-(1-(4-cloro-1-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-a] pirimidin-2-ilcarbamate de terț-butil & 3-(1-(4-cloro-2-metil-7-fenil-2H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbamate de terț-butil



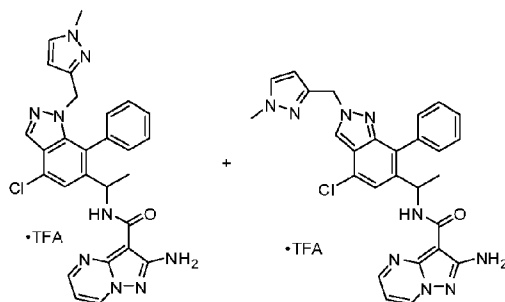
Acest compus a fost sintetizat conform procedura descrisă în Exemplul 4, Etapa 1, începând de la 3-(1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbamate de terț-butil (30 mg, 0,060 mmol, din Exemplul 14, Etapa 6). Compușii din titlu au fost obținuți în ~1:1,5 de regioizomeri N2:N1. Produsele au fost utilizate fără purificare (s-a presupus randament teoretic). Maximul 1: LCMS calculat pentru $C_{28}H_{29}ClN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 546,2; găsit 546,2. Maximul 2: LCMS calculat pentru $C_{28}H_{29}ClN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 546,2; găsit 546,3.

Etapa 2. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-1-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă & trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-2-metil-7-fenil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Deprotejarea a fost efectuată cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 7, începând de la un amestec 1:1,5 de 3-(1-(4-cloro-1-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbamate de terț-butil și 3-(1-(4-cloro-2-metil-7-fenil-2H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbamate de terț-butil (32,7 mg, 0,060 mmol). Reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă (coloană C-18 eluând cu un gradient de apă:acetonitril [38,5-58,5%

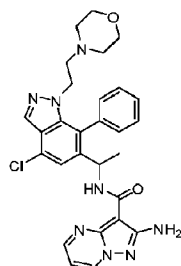
acetonitril] tamponat la pH 2 cu 0,1% acid trifluoroacetic). Compușii din titlu au fost separabili și fiecare a fost obținut ca solid alb. **Maximul 1 (Exemplul 16):** Timp de retenție = 5,6 min. LCMS calculat pentru $C_{23}H_{21}ClN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 446,1; găsit: 446,2. **Maximul 2 (Exemplul 15):** Timp de retenție = 7,0 min. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 4H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,16 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS calculat pentru $C_{23}H_{21}ClN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 446,1; găsit: 446,2. LCMS calculat pentru $C_{23}H_{21}ClN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 446,1; găsit: 446,2.

Exemplele 17 & 18. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă & trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-fenil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă



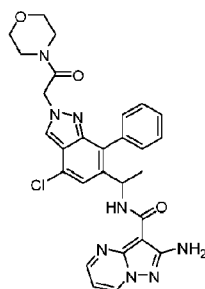
Acești compuși au fost sintetizați în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 15, utilizând 3-(clorometil)-1-metil-1H-pirazol (de la Maybridge) în loc de iodură de metil. Reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă (coloană C-18 eluând cu un gradient de apă:acetonitril [36,4-56,4% acetonitril] tamponat la pH 2 cu 0,1% acid trifluoroacetic). Compușii din titlu au fost separabili și fiecare a fost obținut ca solid alb. **Maximul 1 (Exemplul 18):** Timp de retenție = 5,4 min. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,07 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 4H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,13 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS calculat pentru $C_{27}H_{25}ClN_9O$ (M+H)⁺: m/z = 526,2; găsit: 526,2. LCMS calculat pentru $C_{27}H_{25}ClN_9O$ (M+H)⁺: m/z = 526,2; găsit: 526,2. **Maximul 2 (Exemplul 17):** Timp de retenție = 6,2 min. LCMS calculat pentru $C_{27}H_{25}ClN_9O$ (M+H)⁺: m/z = 526,2; găsit: 526,2.

Exemplul 19. 2-amino-N-(1-(4-cloro-1-(2-morfolinoetil)-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă



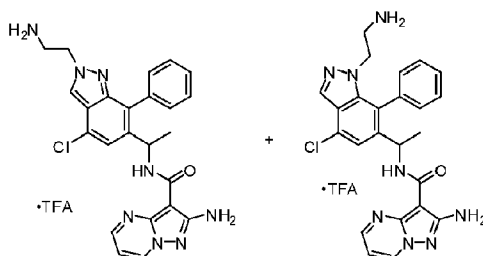
Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 15, utilizând 4-(2-bromoetil)morfolină în loc de iodură de metil. Reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă (coloană C-18 eluând cu un gradient de apă: acetonitril tamponat la pH 10 cu 0,1% hidroxid de amoniu) pentru a da compusul din titlu ca solid alb. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,85 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 3,81 - 3,64 (m, 2H), 3,47 - 3,39 (m, 4H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 4H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS calculat pentru $C_{28}H_{30}ClN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 545,2; găsit: 545,2.

Exemplul 20. 2-amino-N-(1-(4-cloro-2-(2-morfolino-2-oxoetil)-7-fenil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

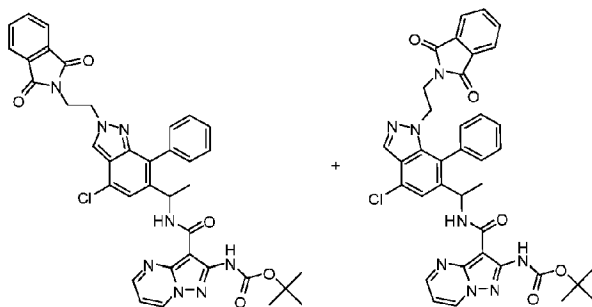


Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 15, utilizând 2-cloro-1-morfolinoetanonă în loc de iodură de metil. Reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă (coloană C-18 eluând cu un gradient de apă:acetonitril tamponat la pH 10 cu 0,1% hidroxid de amoniu) pentru a da compusul din titlu ca solid alb. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 4H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,12 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,61 - 3,57 (m, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 2H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); LCMS calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_8\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 559,2$; găsit: 559,2.

Exemple 21 & 22. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(2-(2-aminoetil)-4-cloro-7-fenil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă & trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(1-(2-aminoetil)-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

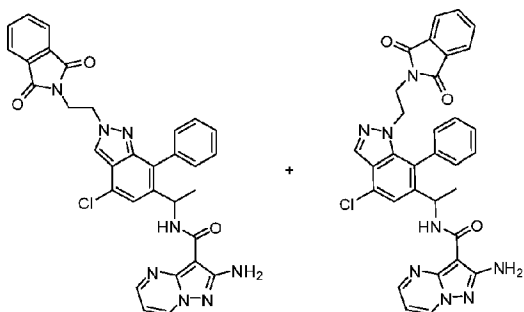


Etapa 1. 3-(1-(4-cloro-2-(2-(1,3-dioxoizindolin-2-il)etil)-7-fenil-2H-indazol-6-il)etilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbamat de tert-butil & 3-(1-(4-cloro-1-(2-(1,3-dioxoizindolin-2-il)etil)-7-fenil-1H-indazol-6-il)etilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbamat de tert-butil



La o soluție de 3-(1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbamat de tert-butil (30 mg, 0,06 mmol, din Exemplul 14, Etapa 6) în DMF (0,5 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (23 mg, 0,17 mmol), urmat de *N*-(2-bromoetil)ftalimidă (43 mg, 0,17 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C peste noapte. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (10 mL) și spălat cu apă (5 mL). Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 , filtrat, și concentrat. Compușii din titlu, care au fost obținuți într-un raport de ~1:1, au fost utilizați fără purificare (s-a presupus randament teoretic). Maximul 1: LCMS calculat pentru $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 705,2$; găsit: 705,2. Maximul 2: LCMS calculat pentru $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 705,2$; găsit: 705,2.

Etapa 2. 2-amino-N-(1-(4-cloro-2-(2-(1,3-dioxoizindolin-2-il)etil)-7-fenil-2H-indazol-6-il)etil)pirozolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă & 2-amino-N-(1-(4-cloro-1-(2-(1,3-dioxoizindolin-2-il)etil)-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă

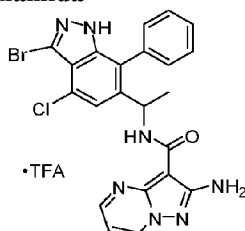


Amestecul produselor din etapa anterioară (42 mg, 0,060 mmol, amestec de ~1,5:1 cu izomerul substituit N1) a fost dizolvat în CH₂Cl₂ (2 mL) și s-a adăugat acid trifluoroacetic (0,5 mL, 6 mmol) la temperatura camerei. După 0,5 ore, volatilele au fost îndepărtate în vid și reziduul a fost utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). Maximul 1: LCMS calculat pentru C₃₂H₂₆ClN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 605,2; găsit: 605,2. Maximul 2: LCMS calculat pentru C₃₂H₂₆ClN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 605,2; găsit: 605,2.

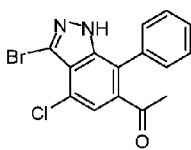
Etapa 3. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(2-(2-aminoetil)-4-cloro-7-fenil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă & trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(1-(2-aminoetil)-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Amestecul produselor din etapa anterioară (36 mg, 0,06 mmol) a fost preluat în MeOH (2 mL) și tratat cu hidrazină (90 μL, 3 mmol) la temperatura camerei. După 2 ore, volatilele au fost evaporate și reziduul a fost partiționat între apă (10 mL) și EtOAc (10 mL). Straturile au fost separate, și stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă (coloană C-18 eluând cu un gradient de apă:acetonitril [23-43% acetonitril] tamponat la pH 2 cu 0,1% acid trifluoroacetic). Compuși din titlu au fost separabili, și fiecare a fost obținut ca solid alb. **Maximul 1 (Exemplul 21):** Timp de retenție = 4,43. LCMS calculat pentru C₂₄H₂₄ClN₈O (M+H)⁺: m/z = 475,2; găsit: 475,2. **Maximul 2 (Exemplul 22):** Timp de retenție = 4,67. LCMS calculat pentru C₂₄H₂₄ClN₈O (M+H)⁺: m/z = 475,2; găsit: 475,2.

Exemplul 23. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

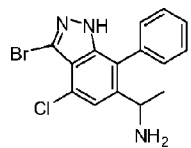


Etapa 1. 1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă



La o soluție de 1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă (39 mg, 0,14 mmol, din Exemplul 14, Etapa 4) în DMF (2 mL) s-a adăugat N-bromosuccinimidă (31 mg, 0,17 mmol) la temperatura camerei. După agitare timp de 2 ore, amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO₃ saturată (5 mL) și extras cu EtOAc (10 mL). Straturile au fost separate, și stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (0-35% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu ca un solid oranj (47 mg, 93%). LCMS calculat pentru C₁₅H₁₁BrClN₂O (M+H)⁺: m/z = 349,0; găsit: 348,9.

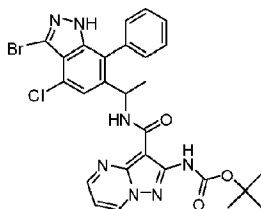
Etapa 2. 1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanamină



La o soluție de 1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă (30,0 mg, 0,0858 mmol) în amoniac (2M/EtOH, 2 mL) s-a adăugat tetraizopropoxid de titan (51 μL, 0,17 mmol) și amestecul de

reacție a fost încălzit la 60°C peste noapte. Soluția rezultată a fost răcită la temperatura camerei, apoi la 0°C, și s-a adăugat borohidru de sodiu (9,7 mg, 0,26 mmol). După agitare timp de 0,5 ore, amestecul de reacție a fost stins cu 1M NH₄OH, filtrat, și filtratul a fost spălat cu EtOAc (20 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (10 mL) și saramură (10 mL), uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Produsul a fost utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS calculat pentru C₁₅H₁₁BrClN₂ (M-NH₂)⁺: m/z = 333,0; găsit: 333,0.

Etapa 3. 3-(1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbammat de terț-butil

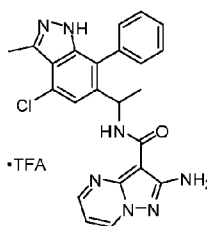


Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 1, Etapa 6, începând de la 1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il) etanamină (30 mg, 0,086 mmol). Produsul a fost utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS calculat pentru C₂₇H₂₅BrClN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 610,1; găsit: 610,1.

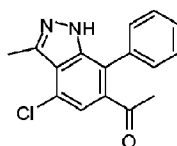
Etapa 4. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il) etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Deprotejarea a fost efectuată cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 7, începând de la 3-(1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-a] pirimidin-2-ilcarbammat de terț-butil (52 mg, 0,086 mmol). Reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă (coloană C-18 eluând cu un gradient de apă:acetonitril tamponat la pH 2 cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a da compusul din titlu ca solid alb. LCMS calculat pentru C₂₂H₁₈BrClN₇O (M+H)⁺: m/z = 510,0; găsit: 510,0.

Exemplul 24. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-3-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

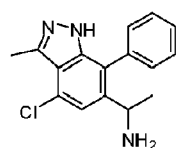


Etapa 1. 1-(4-cloro-3-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă



La o soluție de 1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă (30,0 mg, 0,0858 mmol, din Exemplul 23, Etapa 1) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu (II) (6,3 mg, 0,0086 mmol) în dioxan (1 mL) s-a adăugat 1,0 M dimetilzinc în heptan (90,1 μL, 0,0901 mmol) în picătură la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 2 ore. LCMS a indicat 50% conversie astfel că s-u adăugat suplimentar 0,5 echiv. dimetilzinc și s-a continuat încălzirea timp de 1 oră suplimentară. Amestecul de reacție a fost filtrat și volatilele au fost evaporate în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (0-35% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu ca ulei incolor (7 mg, 29%). LCMS calculat pentru C₁₆H₁₄ClN₂O (M+H)⁺: m/z = 285,1; găsit: 285,1.

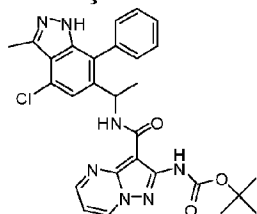
Etapa 2. 1-(4-cloro-3-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanamină



Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 23, Etapa 2, începând de la 1-(4-cloro-3-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il) etanonă (7 mg, 0,024 mmol). Produsul a fost

utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS calculat pentru $C_{16}H_{14}ClN_2$ ($M-NH_2$)⁺: $m/z = 269,1$; găsit: 269,0.

Etapa 3. 3-(1-(4-cloro-3-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-a] pirimidin-2-ilcarbammat de terț-butil

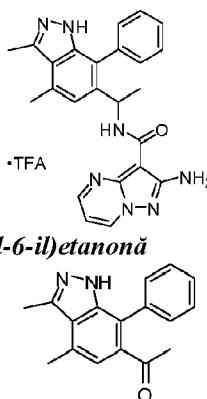


Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 1, Etapa 6, începând de la 1-(4-cloro-3-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il) etanamină (7 mg, 0,024 mmol). Produsul a fost utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS calculat pentru $C_{28}H_{29}ClN_7O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 546,2$; găsit: 546,2.

Etapa 4. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-3-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il) etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Deprotejarea a fost efectuată cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 7, începând de la 3-(1-(4-cloro-3-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etilcarbamoi)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbammat de terț-butil (13 mg, 0,024 mmol). Reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă (coloană C-18 eluând cu un gradient de apă:acetonitril tamponat la pH 2 cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a da compusul din titlu ca solid alb. LCMS calculat pentru $C_{23}H_{21}ClN_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 446,1$; găsit: 446,1.

Exemplul 25. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(3,4-dimetil-7-fenil-1H-indazol-6-il) etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă



Etapa 1. 1-(3,4-dimetil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă

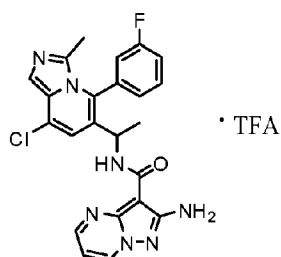
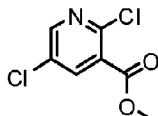
La o soluție de 1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă (20,0 mg, 0,0857 mmol, din Exemplul 23, Etapa 1) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropalladiu (II) (4,2 mg, 0,0057 mmol) în dioxan (1 mL) s-a adăugat 1,0 M dimetilzinc în heptan (110 μ L, 0,11 mmol) în picătură la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și volatilele au fost evaporate *in vacuo*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (0-35% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu ca ulei incolor (10 mg, 67%). LCMS calculat pentru $C_{17}H_{17}N_2O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 265,1$; găsit: 265,1.

Etape 2-4. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(3,4-dimetil-7-fenil-1H-indazol-6-il) etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Acest compus a fost sintetizat începând de la 1-(3,4-dimetil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă (10 mg, 0,038 mmol) urmând procedura descrisă în Exemplul 24, etapele 2-4. Reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă (coloană C-18 eluând cu un gradient de apă:acetonitril tamponat la pH 2 cu 0,1% acid trifluoroacetic) pentru a da compusul din titlu ca solid alb. LCMS calculat pentru $C_{24}H_{24}N_7O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 426,2$; găsit: 426,3.

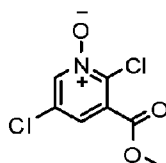
Exemplul 26. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[8-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de diastereomeri preparați)

69

**Etapa 1. 2,5-Dicloronicotinat de metil**

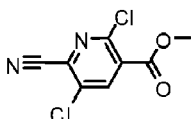
5 O soluție de acid 2,5-dicloronicotinic (20,0 g, 104 mmol, OChem) în DCM (520 mL) a fost tratată cu clorură de oxalil (26. mL, 310 mmol) urmată de DMF (0,015 mL, 0,19 mmol). Reacția a fost agitată peste noapte. Amestecul de reacție a fost apoi concentrat *in vid*. Clorura acidă a fost diluată cu DCM (200 mL), răcită la 0°C și tratată cu MeOH (110 mL). După agitare timp de 30 minute, solvenții au fost îndepărtați *in vid*. Reziduul brut a fost dizolvat în DCM și spălat secvențial cu soluție de

10 NaHCO₃ saturată, apă, și soluție saturată de NaCl. Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat pentru a da un solid cristalin alb care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 18,8 g, 90%. LCMS calculat pentru C₇H₆Cl₂NO₂ (M+H)⁺: m/z = 206,0; găsit: 206,0.

Etapa 2. 2,5-Dicloronicotinat 1-oxid de metil

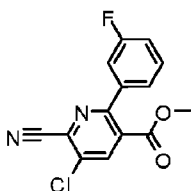
15 S-a adaugat H₂O₂ (30% în apă, 19,6 mL, 640 mmol) la 2,5-dicloronicotinatul de metil (19,4 g, 94,2 mmol, preparat ca în Etapa 1) în TFA (118 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-100% acetat de etil în hexani pentru a da un solid alb. Randament: 17,4 g, 83%. LCMS calculat pentru C₇H₆Cl₂NO₃ (M+H)⁺: m/z = 222,0; găsit: 222,0.

20

Etapa 3. 2,5-Dicloro-6-cianonicotinat de metil

25 S-au adaugat cianură de trietilamină (16,6 mL, 119 mmol) și cianură de trimetilsilil (25,9 mL, 194 mmol) la o soluție de 2,5-dicloronicotinat 1-oxid de metil (17,4 g, 78,4 mmol, din Etapa 2) în acetonitril (150 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C timp de 20 minute. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, și soluția a fost stinsă prin adăugarea lentă la o soluție rece de K₂CO₃ apoasă (500 mL). Amestecul apos rezultat a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, urmate de saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și

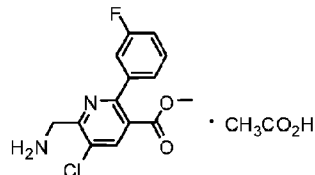
30 concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-50% EtOAc/hexani. Randament: 16,3 g, 90%. LCMS calculat pentru C₈H₄Cl₂N₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 231,0; găsit: 231,0.

Etapa 4. 5-Cloro-6-ciano-2-(3-fluorofenil)nicotinat de metil

35 Un amestec degazat de 2,5-dicloro-6-cianonicotinat de metil (5,0 g, 22 mmol, din etapa 3), acid (3-fluorofenil)boronic (3,33 g, 23,8 mmol, Aldrich), clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (1,05 g, 1,50 mmol), K₂CO₃ (6,52 g, 47,2 mmol) în apă (39,0 mL), și 1,4-dioxan (101 mL) a fost încălzit la 80°C timp

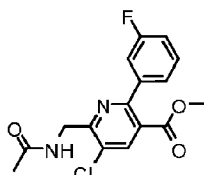
de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și apă. Stratul apos a fost separat și extras cu EtOAc suplimentar. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, urmate de saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-30% EtOAc în hexani pentru a da produsul ca solid galben deschis. Randament: 5,5 g, 87%. LCMS calculat pentru C₁₄H₉ClFN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 291,0; găsit: 291,0.

Etapa 5. Sare acetat de 6-(aminometil)-5-cloro-2-(3-fluorofenil)nicotinat de metil



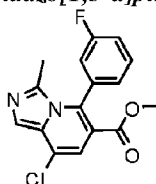
O soluție de metil 5-cloro-6-ciano-2-(3-fluorofenil)nicotinat (5,5 g, 19 mmol, din etapa 4) în acid acetic (55 mL) a fost degazată și apoi agitată sub 1 atm de H₂ pe Pd pe C (5%, 2,4 g, 1,1 mmol) timp de 3 ore. Amestecul a fost filtrat prin Celite® și solventul a fost îndepărtat *in vid* pentru a da un solid cristalin. Solidul a fost suspendat în apă și filtrat, și solidele au fost spălate cu apă pentru a da compusul dorit ca sare acetat, contaminată cu o cantitate mică de produs secundar des-cloro, ale cărui aglomerări au rămas în filtrat. Randament: 1,9 g, 26%. LCMS calculat pentru C₁₄H₁₃ClFN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 295,1; găsit: 295,0.

Etapa 6. 6-[(Acetilamino)metil]-5-cloro-2-(3-fluorofenil)nicotinat de metil



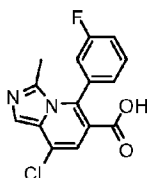
La acetatul 6-(aminometil)-5-cloro-2-(3-fluorofenil)nicotinat de metil (0,90 g, 2,5 mmol, din etapa 5) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,88 mL, 5,1 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (7,4 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (0,26 mL, 2,8 mmol). După 30 minute, amestecul a fost stins cu soluție saturată de NaHCO₃ și diluat cu apă. Amestecul apos a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate secvențial cu apă și saramură, uscate pe Na₂SO₄, și concentrată pentru a da produsul care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 0,85 g, 100%. LCMS calculat pentru C₁₆H₁₅ClFN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 337,1; găsit: 337,1.

Etapa 7. 8-Cloro-5-(3-fluorofenil)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilat de metil



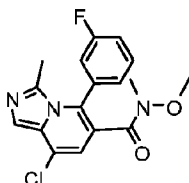
6-[(Acetilamino)metil]-5-cloro-2-(3-fluorofenil)nicotinatul de metil (0,85 g, 2,5 mmol, din etapa 6) în POCl₃ (10 mL, 110 mmol) a fost încălzit la 90°C timp de 35 minute. Amestecul a fost apoi evaporat pentru a îndepărta POCl₃. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-100% EtOAc (conținând 1%MeOH și 1%NH₄OH) în hexani. Randament: 0,70 g, 78%. LCMS calculat pentru C₁₆H₁₃ClFN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 319,1; găsit: 319,1.

Etapa 8. Acid 8-Cloro-5-(3-fluorofenil)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilic



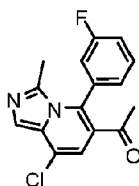
8-Cloro-5-(3-fluorofenil)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilat de metil (230 mg, 0,72 mmol, din etapa 7) în MeOH (5 mL) a fost tratat cu 3,0 M NaOH în apă (0,96 mL, 2,9 mmol) și agitat timp de 5 ore. Amestecul a fost acidulat cu acid acetic și solvenții au fost îndepărtați *in vid*. Triturarea cu apă a dat compusul dorit ca solid galben deschis, care a fost izolat prin filtrare și uscat în aer. Randament: 0,20 g, 91%. LCMS calculat pentru C₁₅H₁₁ClFN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 305,0; găsit: 305,0.

Etapa 9. 8-Cloro-5-(3-fluorofenil)-*N*-metoxi-*N*,3-dimetilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă



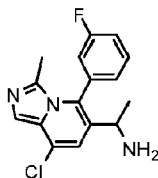
La o suspensie de acid 8-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilic (0,20 g, 0,66 mmol, din etapa 8) în DMF (1,8 mL) s-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (0,572 mL, 3,28 mmol), clorhidrat de *N,O*-dimetilhidroxilamină (0,192 g, 1,97 mmol), 0,6 M 1-hidroxi-7-azabenzotriazol în DMF (0,219 mL, 0,131 mmol), și clorhidrat de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimidă (0,189 g, 0,984 mmol). Precipitatul s-a dizolvat încet, și soluția rezultată a fost agitată peste noapte. S-a adăugat NaHCO₃ saturată, și amestecul a fost extras cu trei porții de EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate secvențial cu apă și saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de 0-80% EtOAc în hexani pentru a da un produs ca solid galben. Randament: 0,18 g, 79%. LCMS calculat pentru C₁₇H₁₆ClFN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 348,1; găsit: 348,0.

Etapa 10. 1-[8-Cloro-5-(3-fluorofenil)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanonă



S-a adăugat 3,0 M bromură de metilmagneziu în THF (0,78 mL, 2,3 mmol) în picătură la 0°C la o soluție de 8-cloro-5-(3-fluorofenil)-*N*-metoxi-*N*,3-dimetilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă (0,18 g, 0,52 mmol, din Etapa 9) în THF anhidru (5,0 mL, 62 mmol) sub N₂. Soluția a fost agitată la 0°C timp de 1,5 ore. Reacția a fost stinsă la 0°C prin adăugare de 1,0 M HCl în apă (2,6 mL, 2,6 mmol). Amestecul a fost apoi făcut bazic prin adăugare de soluție saturată de NaHCO₃. Amestecul a fost extras cu EtOAc (75 mL). Extractul organic a fost spălat cu apă, urmat de saramură, uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat pentru a da produsul ca solid galben, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 0,14 g, 89%. LCMS calculat pentru C₁₆H₁₃ClFN₂O (M+H)⁺: m/z = 303,1; găsit: 303,0.

Etapa 11. 1-[8-Cloro-5-(3-fluorofenil)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanamină (amestec de diastereomeri preparați)



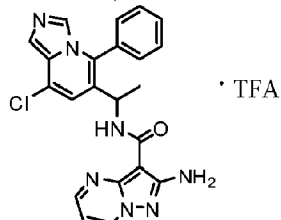
Un amestec de 1-[8-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il] etanonă (0,14 g, 0,46 mmol, din Etapa 10) și acetat de amoniu (0,356 g, 4,62 mmol) în metanol (5,2 mL) a fost încălzit la 65°C timp de 1 oră. S-a adăugat apoi cianoborohidru de sodiu (87 mg, 1,4 mmol) și s-a continuat încălzirea timp de 1 oră. S-au adăugat suplimentar acetat de amoniu (0,356 g, 4,62 mmol) și cianoborohidru de sodiu (0,087 g, 1,4 mmol) și s-a continuat încălzirea timp de un total de 22 ore. După răcire la temperatura camerei, s-a adăugat soluție saturată de NaHCO₃ și amestecul a fost extras cu două porții de EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate. Pentru a îndepărta impuritățile suplimentare, reziduul a fost dizolvat în HCl și spălat cu EtOAc. Stratul apos a fost făcută bazic din nou prin adăugarea de soluție de NaHCO₃, și a fost extras cu EtOAc. Extractul a fost din nou uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă-MS (pH 10). Randament: 61 mg, 43%. LCMS calculat pentru C₁₆H₁₆ClFN₃ (M+H)⁺: m/z = 304,1; găsit: 304,1.

Etapa 12. 2-Amino-*N*-(1-[8-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă sare trifluoroacetat (amestec de diastereomeri preparați)

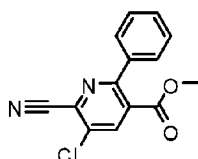
S-a adăugat 1-[8-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il] etanamină (20. mg, 0,066 mmol, din etapa 11) în DMF (0,45 mL) la un amestec de acid 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (18 mg, 0,066 mmol, J&W Pharmlab), hexafluorofosfat de *N,N,N,N*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (30. mg, 0,079 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (23 μL, 0,13 mmol) în DMF (0,4 mL). După agitare timp de 40 minute, s-a adăugat apă și produsul precipitat a fost izolat prin filtrare și uscat la aer. Solidul alb astfel obținut a fost agitat cu TFA (0,2 mL) în DCM (0,5 mL) timp de 30 minute. Solventul a fost îndepărtat în

vid și reziduul a fost reconstituit în acetonitril și purificat prin HPLC preparativă-MS (pH 2). Randament: 20 mg. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, amestec de diastereomeri) δ 8,95 - 8,88 (m, 2H), 8,60 - 8,50 (m, 2H), 8,09 - 7,95 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,76 - 7,59 (m, 4H), 7,59 - 7,42 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 6,43 (br s, 4H), 4,68 - 4,38 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); LCMS calculat pentru C₂₃H₂₀ClFN₇O (M+H)⁺: *m/z* = 464,1; găsit: 464,1.

Exemplul 27. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N(1-(8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-a] piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (enantiomer singur preparat)

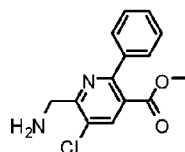


Etapa 1. 5-Cloro-6-ciano-2-fenilnicotinat de metil



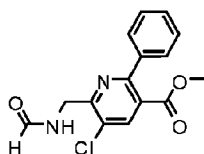
Compusul din titlu a fost preparat ca în Exemplul 26, Etapa 4, utilizând 2,5-dicloro-6-cianonicotinat (5,80 g, 25,1 mmol, preparat ca în Exemplul 26, Etapa 3) și acid fenilboronic (3,67 g, 30,1 mmol, Aldrich). Randament: 6,33 g, 93%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 5H), 3,74 (s, 3H); LCMS calculat pentru C₁₄H₂₀ClN₂O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 273,0; găsit: 273,0.

Etapa 2. 6-(Aminometil)-5-cloro-2-fenilnicotinat de metil



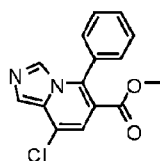
La 5-cloro-6-ciano-2-fenilnicotinat ul de metil (1,01 g, 3,70 mmol, din Etapa 1) în metanol (50. mL) s-a adăugat Ni Raney (1,0 mL de suspensie în apă de nichel Raney®). Amestecul a fost degazat și agitat sub H₂ (1 atm) timp de 2 ore. Amestecul a fost filtrat prin Celite®, și Celite® au fost spălate cu metanol. Solventul a fost îndepărtat din filtrat pentru a da produsul, care a fost utilizat fără purificare suplimentară în Etapa 3. Randament: 1,0 g, 97%. LCMS calculat pentru C₁₄H₁₄ClN₂O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 277,1; găsit: 277,1.

Etapa 3. 5-Cloro-6-[(formilamino)metil]-2-fenilnicotinat de metil



Acidul formic (6,7 mL, 180 mmol) și anhidrida acetică (1,7 mL, 18 mmol) au fost combinate și agitate timp de 40 minute, apoi amestecul a fost adăugat în picătură la 0°C într-o soluție de 6-(aminometil)-5-cloro-2-fenilnicotinat de metil (1,0 g, 3,6 mmol, din etapa 2) în DCM (20 mL). După agitare timp de 50 minute la 0°C, soluția a fost încălzită la temperatura camerei și agitată peste noapte. Solventul a fost îndepărtat *in vid* pentru a da 1,34 g de produs brut care a fost utilizat fără purificare suplimentară în Etapa 4. LCMS calculat pentru C₁₅H₁₄ClN₂O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 305,1; găsit: 305,0.

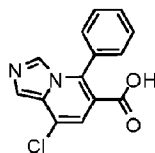
Etapa 4. 8-Cloro-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilat de metil



5-Cloro-6-[(formilamino)metil]-2-fenilnicotinat de metil (1,13 g, 3,71 mmol, din etapa 3) în POCl₃ (5,5 mL, 59 mmol) a fost încălzit la 75°C timp de 35 minute. După răcirea la temperatura camerei,

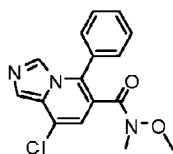
amestecul a fost turnat încet pe gheață zdrobită, și amestecul de gheață rece a fost neutralizat prin adăugarea de Na₂CO₃ solid. Amestecul apos a fost extras cu DCM. Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄, filtrată, și concentrată. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-30% EtOAc în hexani. Randament: 0,76 g, 71%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 3H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 3,57 (s, 3H); LCMS calculat pentru C₁₅H₁₂ClN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 287,1; găsit: 287,1.

Etapa 5. Acid 8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilic



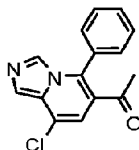
Compușii din titlu au fost preparați ca în Exemplul 26, Etapa 8, utilizând 8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilat de metil (0,75 g, 2,6 mmol, din Etapa 4). Randament: 0,70 g, 98%. LCMS calculat pentru C₁₄H₁₀ClN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 273,0; găsit: 273,0.

Etapa 6. 8-Cloro-N-metoxi-N-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă



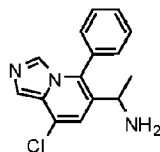
Compusul din titlu a fost preparat ca în Exemplul 26, Etapa 9, utilizând acid 8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilic (0,70 g, 2,6 mmol, din Etapa 5). Randament: 0,62 g, 76%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (s, 5H), 7,22 (s, 1H), 3,49 (br s, 3H), 3,00 (br s, 3H); LCMS calculat pentru C₁₆H₁₅ClN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 316,1; găsit: 316,0.

Etapa 7. 1-(8-Cloro-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă



Compusul din titlu a fost preparat din 8-cloro-N-metoxi-N-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă (0,62 g, 2,0 mmol, din Etapa 6) prin procedura din Exemplul 26, Etapa 10. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară în Etapa 8. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 3H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 1,96 (s, 3H); LCMS calculat pentru C₁₅H₁₂ClN₂O (M+H)⁺: m/z = 271,1; găsit: 271,1.

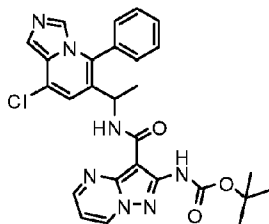
Etapa 8. 1-(8-Cloro-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanamină (amestec scalemic preparat)



O soluție de 1-(8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (0,28 g, 0,83 mmol, din etapa 7) și (R)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (0,22 g, 1,8 mmol, blocuri Combi) în THF (3,0 mL) a fost tratată cu etoxid de titan(IV) (380 μL, 1,8 mmol, Strem), și a fost încălzit la 70°C într-un vas de reacție etanșat peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la -44°C și s-a adăugat 1,0 M L-Selectride® în THF (2,9 mL, 2,9 mmol) în picătură. Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei timp de o oră. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la 0°C și a fost stinsă prin adăugarea de MeOH (0,50 mL). După încălzire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu EtOAc (25 mL) și saramură (0,20 mL) și a fost agitat timp de 5 minute. Suspensia a fost filtrată prin Celite®, și turta filtrată a fost spălată cu EtOAc. Filtratul a fost concentrat pentru a da un reziduu. LCMS a indicat un amestec de diastereomeri, un izomer major și unul minor, care nu au fost separați. Reziduu a fost dizolvat în metanol (7,5 mL) și tratat cu 4,0 N HCl în dioxan (6,2 mL, 25 mmol) timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și reziduu a fost reconstituit în MeOH și purificat prin HPLC preparativă-MS (pH = 2). Frațiunile conținând produsul au fost evaporate pentru a îndepărta majoritatea acetonitrilului. Amestecul apos a fost făcută bazic (pH 10) prin adăugarea de carbonat de sodiu. Amestecul apos bazic a fost saturat cu NaCl și extras de două ori cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate pentru a da

produsul ca solid alb. Randament: 91 mg, 40%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 - 7,56 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 3,65 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 1,90 (br s, 2H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H); LCMS calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 272,1; găsit: 272,1.

Etapa 9. [3-({1-(8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etil}amino)carbonil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il]carbamate de *terț*-butil (enantiomer singur izolat)

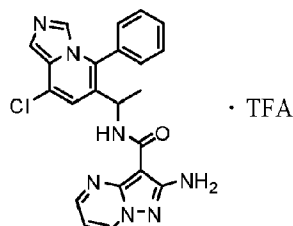


O soluție de 1-(8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etanamină (84 mg, 0,31 mmol, din etapa 8) în DMF (2,1 mL) a fost adăugată la un amestec de acid 2-[(*terț*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilic (95 mg, 0,34 mmol, J&W Pharmlab), hexafluorofosfat de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (130 mg, 0,34 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (110 μL , 0,62 mmol) în DMF (2 mL). După 30 minute, s-a adăugat NaHCO_3 saturată. Diluția cu apă a condus la un precipitat, care a fost izolat prin filtrare. Solidul produs a fost spălat cu apă, și a fost uscat în aer. Solidul a fost apoi dizolvat în DCM, și soluția a fost filtrată pentru a îndepărta impuritățile insolubile. Filtratul a fost concentrat pentru a da produsul ca solid galben deschis. Randament: 0,15 g, 91%. LCMS calculat pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 532,2; găsit: 532,2. Amestecul scalemic a fost separat prin HPLC (Phenomenex Lux Cellulose C-1, 5 μm , 21,2 x 250 mm, încărcare 9 mg/900 μL , eluând cu 20% EtOH în hexani la 18 mL/min timp de 13 min). Acest lucru a furnizat Enantiomerul 1 (primul care eluează, componentă majoră, timp de retenție 8,3 min, Randament: 76 mg), și Enantiomerul 2 (al doilea care eluează, componentă minoră, timp de retenție 10,9 min, Randament: 10 mg).

Etapa 10. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-[1-(8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (enantiomer singur)

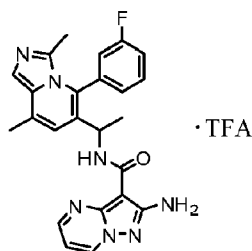
[3-({1-(8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etil}amino)carbonil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il]carbamate de *terț*-butil (76 mg, 0,14 mmol, Enantiomerul 1 din Etapa 9) a fost agitat cu TFA (0,5 mL) în DCM (2,0 mL) timp de 30 minute. Solvenții au fost îndepărtați *in vacuo*, și produsul a fost reconstituit în acetonitril și purificat prin HPLC preparativă-MS (pH 2). Randament: 69 mg, 83%, (1,4 x sare cu TFA). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,75 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 432,1; găsit: 432,1.

Exemplul 28. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-[1-(8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (enantiomer singur)

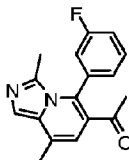


[3-({1-(8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etil}amino)carbonil)pirazolo [1,5-*a*]pirimidin-2-il]carbamate de *terț*-butil (10 mg, 0,019 mmol, Enantiomerul 2 din Exemplul 27, Etapa 9) a fost agitat cu TFA (0,2 mL) în DCM (1,0 mL) timp de 30 minute. Solvenții au fost îndepărtați *in vacuo*, și produsul a fost reconstituit în acetonitril și purificat prin HPLC preparativă-MS (pH = 2). Randament: 4,9 mg, 45%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,77 - 7,52 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,76 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 432,1; găsit: 432,1.

Exemplul 29. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-[1-[5-(3-fluorofenil)-3,8-dimetilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de diastereomeri preparați)



Etapă 1. 1-[5-(3-Fluorofenil)-3,8-dimetilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanonă



O soluție de 1-[8-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanonă (0,046 g, 0,15 mmol, din Exemplul 26, Etapa 10) și 1,0 M dimetilzinc în heptan (0,30 mL, 0,30 mmol) în 1,4-dioxan (2 mL) au fost degazate și s-a adăugat [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II) (0,011 g, 0,015 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 2 ore într-o fiolă etanșată de reacție. Amestecul de reacție a fost apoi turnat în NaHCO₃ saturată și amestecul apos a fost extras cu trei porții de EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-100% EtOAc/hexani. LCMS calculat pentru C₁₇H₁₆FN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 283,1; găsit: 283,1.

Etapă 2. 1-[5-(3-Fluorofenil)-3,8-dimetilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanamină (amestec de diastereomeri preparați)

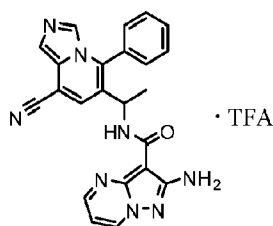


S-a adăugat tetraizopropoxid de titan (0,052 mL, 0,18 mmol) la un amestec de 1-[5-(3-fluorofenil)-3,8-dimetilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanonă (0,025 g, 0,088 mmol, preparat ca în Etapa 1) în 2,0 M amoniac în etanol (0,22 mL, 0,44 mmol). Reacția a fost încălzită până la 60°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la 0°C, și s-a adăugat NaBH₄ (0,0050 g, 0,13 mmol). După 30 minute, amestecul de reacție a fost stins cu apă și materialul insolubil a fost îndepărtat prin filtrare. Solidele au fost spălate cu acetonitril. Filtratul a fost concentrat și produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară în Etapa 3. LCMS calculat pentru C₁₇H₁₉FN₃ (M+H)⁺: m/z = 284,1; găsit: 284,1.

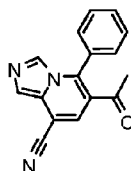
Etapă 3. Sare trifluoroacetat cu 2-amino-N-[1-[5-(3-fluorofenil)-3,8-dimetilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de diastereomeri preparați)

O soluție de 1-[5-(3-fluorofenil)-3,8-dimetilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanamină (0,025 g, 0,088 mmol, ca un amestec de diastereomeri din Etapa 2) în DMF (2 mL) a fost tratată cu acid 2-[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (0,039 g, 0,14 mmol, J&W Pharmlab), N,N-diizopropiletilamină (0,046 mL, 0,26 mmol) și hexafluorofosfat de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (0,074 g, 0,19 mmol). După agitare timp de 2 ore, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate. Produsul brut a fost deprotejat prin agitare cu TFA (1 mL) în DCM (1 mL) timp de 1 oră. Solvenții au fost îndepărtați *in vid* și reziduul a fost reconstituit în MeCN și purificat prin HPLC preparativă-MS (pH 2). Randament: 8 mg. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, amestec de diastereomeri) δ 8,74 - 8,68 (m, 2H), 8,58 - 8,53 (m, 2H), 8,00 (s, 2H), 7,77 - 7,58 (m, 4H), 7,50 - 7,35 (m, 4H), 7,17 (s, 2H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 4,82 - 4,69 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,09 (s, 6H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS calculat pentru C₂₄H₂₃FN₇O (M+H)⁺: m/z = 444,1; găsit: 444,1.

Exemplul 30. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-ciano-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

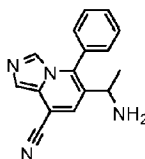


Etapa 1. 6-Acetil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-8-carbonitril



O fiolă utilizabilă la microunde a fost încărcată cu 1-(8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (50. mg, 0,18 mmol, din Exemplul 27, Etapa 7), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (24 mg, 0,20 mmol), aduct de cloroform de tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0) (11 mg, 0,011 mmol), și 2-(diciohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (7,6 mg, 0,018 mmol). S-au adăugat DMF (3,35 mL) și apă (17 μL , 0,92 mmol). Amestecul a fost degazat și reacția a fost încălzită la microunde până la 150°C timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost turnat în NaHCO_3 saturată și extras cu trei porții de EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, apoi saramură, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând cu un gradient de la 0-40% EtOAc/hexani, pentru a da un solid galben. Randament: 37 mg, 77%. LCMS calculat pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 262,1$; găsit: 262,2.

Etapa 2. 6-(1-Aminoetil)-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-8-carbonitril (amestec racemic preparat)



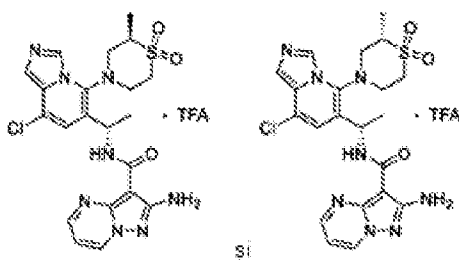
6-Acetil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-8-carbonitrilul (36 mg, 0,14 mmol, din Etapa 1) a fost dizolvat în MeOH (1,5 mL) și s-a adăugat acetat de amoniu (106 mg, 1,38 mmol). Amestecul rezultat a fost încălzit la 65°C timp de 1 oră. S-a adăugat cianoborohidru de sodiu (26 mg, 0,41 mmol) și soluția a fost încălzită la 65°C peste noapte. După răcire la temperatura camerei, reacția a fost stinsă prin adăugarea de apă adăugată. Amestecul a fost diluat cu acetonitril și produsul a fost purificat prin HPLC preparativă-MS (pH 10; eluând cu un gradient de la 19,4 - 37,4% MeCN în apă în 12 minute), care au dat două maxime cu masa dorită. Produsul dorit a fost Maximul 1, izomerul minor (eluând la un timp de retenție de 7,0 min), care pe evaporare, a dat un solid galben care a fost utilizat în Etapa 3. Randament: 2,8 mg, 8%. LCMS calculat pentru $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 263,1$; găsit: 263,1.

Etapa 3. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-ciano-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

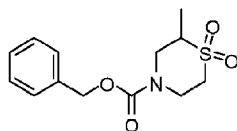
Un amestec de acid 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (3,3 mg, 0,012 mmol), hexafluorofosfat de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (4,5 mg, 0,012 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (3,7 μL , 0,021 mmol) în DMF (0,20 mL) a fost agitat timp de 5 minute, și s-a adăugat apoi 6-(1-aminoetil)-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-8-carbonitril (2,8 mg, 0,011 mmol, Maximul 1 din Etapa 2) în DMF (0,22 mL). După 30 minute, reacția a fost diluată cu NaHCO_3 saturată, urmată de apă. Amestecul apos a fost extras cu EtOAc și solventul a fost îndepărtat *in vacuo*. Produsul brut a fost agitat cu TFA (0,10 mL) în DCM (0,50 mL) timp de 1 oră și solvenții au fost evaporați. Reziduul a fost dizolvat în acetonitril și purificat prin HPLC preparativă-MS (pH = 2). Randament: 2,5 mg.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,92 (dd, $J = 6,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,78 - 7,57 (m, 6H), 7,01 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 6,44 (br s, 2H), 4,74 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); LCMS calculat pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 423,1$; găsit: 423,1.

Exemple 31A-31B. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-((1S)-1-(8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (izomerii 1-2, amestec scalemic preparat)

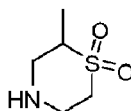


Etapa 1. 2-Metiltiomorfolină-4-carboxilat 1,1-dioxid de benzil (izomeri individuali)



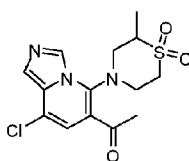
La suspensia de 2-metiltiomorfolină clorhidrat de 1,1-dioxid (0,25 g, 1,4 mmol) (amestec racemic, blocuri de construcție de Enamină, EN300-137734) în diclorometan (4,5 mL) s-a adăugat trietilamină (0,75 mL, 3,5 mmol). Amestecul a fost răcit la 0°C. S-a adăugat în picătură cloroformat de benzil (0,29 mL, 2,0 mmol). S-a observat o suspensie albă. Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 2 ore înainte ca solventul să fi fost îndepărtat sub vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (0,35 g, randament 93%). Produsul purificat a fost depus pentru purificare chirală prin HPLC (Phenomenex Lux Amylose 1 coloană) pentru a da cei doi izomeri enantio-puri.

Etapa 2. 2-Metiltiomorfolină 1,1-dioxid (izomeri individuali)



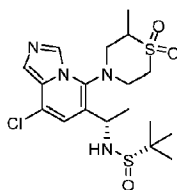
O soluție de 2-metiltiomorfolină-4-carboxilat 1,1-dioxid de benzil (0,12 g, 0,42 mmol, *Maximul 2, Etapa 1*) în acetat de etil (2 ml) a fost degazată cu azot gazos timp de 3 minute înainte de adăugarea de paladiu (10% pe carbon, 0,045 g, 0,04 mmol). După degazare timp de alte 3 min, amestecul a fost put sub vid și s-a încărcat apoi hidrogen (1 atm) în vasul de reacție. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 ore. După filtrare prin Celite, soluția rezultată a fost concentrată sub vid pentru a da 2-metiltiomorfolină 1,1-dioxid (izomer 1 singur, 0,06 g, 0,402 mmol, randament 95%). Izomerul 2 singur a fost sintetizat în conformitate cu procedura de mai sus, utilizând *Maximul 1* din Etapa 1 ca materie primă.

Etapa 3. 1-(8-Cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il) etan-1-onă (izomer singur)



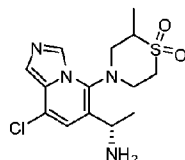
O soluție de 1-(5,8-dicloroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etan-1-onă (0,64 g, 2,8 mmol) (*Exemplul 130, Etapa 7*), 2-metiltiomorfolină 1,1-dioxid (izomerul 1 singur 1, Etapa 2, 0,54 g, 3,6 mmol) și *N,N*-dietilpropan-2-amină (1,3 mL, 8,4 mmol) în acetonitril (9 mL) au fost încălzite la 140°C într-un reactor cu microunde și agitate timp de 5 ore. După răcire la temperatura camerei, solvenții au fost îndepărtați sub vid și reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (0-100% acetat de etil în hexan până la 0-35% metanol în acetat de etil) pentru a da 1-(8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etan-1-onă (0,9 g, randament 94%) LCMS calculat pentru $C_{14}H_{17}O_3N_3SCl$ ($M+H$)⁺: m/z = 342,1; găsit 342,0.

Etapa 4. (S)-N-((1S)-1-(8-Cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a] piridin-6-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (izomer singur, amestec scalemic)



La o suspensie de 1-(8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormofolino)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etan-1-onă (1,9 g, 5,6 mmol) și (*S*)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (6,7 g, 55,6 mmol) în ciclopentil metil eter (4 mL) s-a adăugat tetraizopropoxid de titan (4,9 mL, 16,6 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C și agitat timp de 36 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat tetrahidroborat de sodiu (1,05 g, 27,8 mmol) într-o porție. Amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 8 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și a fost stins prin adăugarea de metanol în picătură (1 mL). Soluția rezultată a fost turnată în saramură. Suspensia a fost filtrată prin celite. Filtratul a fost diluat cu acetat de etil și straturile au fost separate. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da produsul dorit (1,9 g, randament 77%). LCMS calculat pentru $C_{18}H_{28}O_3N_4S_2Cl$ ($M+H$)⁺: $m/z = 447,1$; găsit 447,2.

Etapă 5. Sare a acidului clorhidric de (1*S*)-1-[1,8-dicloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etanamină (diasteromer singur, amestec scalemic)



La soluție de (*S*)-*N*-(1-(8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormofolino)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (1,9 g, 4,2 mmol) în metanol (10 mL) s-a adăugat acid clorhidric (4M în dioxan, 10 mL) la 0°C. Amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 1 oră. Volatilele au fost îndepărtate sub vid pentru a da produsul brut ca sare de HCl, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS calculat pentru $C_{14}H_{20}ClN_4O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 343,1$; găsit 343,1.

Etapă 6. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-(1-[8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormofolin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (diasteromer singur, amestec scalemic)

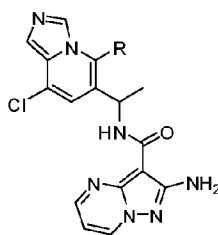
N,N-Dietilpropan-2-amina (2,45 mL, 15,8 mmol) a fost adăugată la acidul 2-((terț-butoxicarbonil)amino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilic (1,32 g, 4,7 mmol) și hexafluorofosfatul de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (1,65 g, 4,3 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (8 mL). După agitare timp de 10 minute, s-a adăugat în picătură o suspensie de sare a acidului clorhidric de (1*S*)-1-[1,8-dicloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etanamină (Etapă 5, 1,5 g, 3,9 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (3 mL). Reacția a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu apă (100 mL) și filtrată. Turta a fost spălată cu apă (10 mL) și uscată la aer timp de 2 ore. S-a adăugat acid trifluoroacetic (10 mL) la o soluție de produs brut în dichlorometan (10 mL). După agitare timp de 1 oră la temperatura camerei, volatilele au fost îndepărtate *in vacuo* și produsul a fost purificat prin LCMS preparativă (pH 2) pentru a da sarea trifluoroacetat de 2-amino-*N*-(1-[8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormofolin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (**Izomerul 1**, 0,2 g, randament 8,2%). LCMS calculat pentru **Izomerul 1**: $C_{21}H_{24}O_3N_8SCl$ ($M+H$)⁺: $m/z = 503,1$; găsit 503,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO, amestec de izomeri scalemici): δ 9,31 (s, 0,6H), 8,94 - 8,86 (m, 1H), 8,82 (s, 0,4H), 8,62 - 8,48 (m, 1H), 8,16 - 8,01 (m, 1H), 7,88 (s, 0,6 H), 7,73 (s, 0,4 H), 7,26 (m, 1H), 7,06 - 6,91 (m, 1H), 5,54 (p, *J* = 7,0 Hz, 0,4 H), 5,20 (p, *J* = 6,9 Hz, 0,6 H), 3,89 - 3,77 (m, 0,6 H), 3,77 - 3,51 (m, 4H), 3,50 - 3,36 (m, 0,4 H), 3,34-3,17 (m, 2H), 1,56 (m, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).

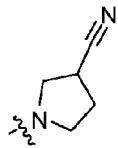
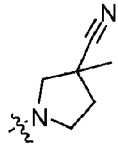
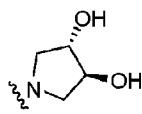
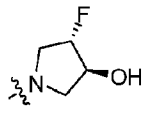
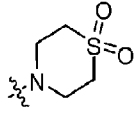
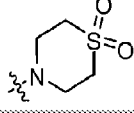
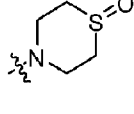
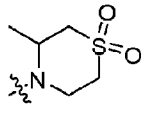
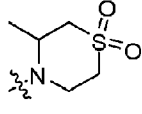
Izomerul 2 a fost sintetizat în conformitate cu Etapele 3-6, utilizând izomerul 2 singur din Etapa 2 ca materie primă pentru Etapa 3. LCMS calculat pentru **Izomerul 2**: $C_{21}H_{24}O_3N_8SCl$ ($M+H$)⁺: $m/z = 503,1$; găsit 503,1.

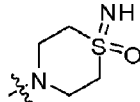
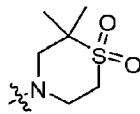
Exemple 32-40.

Următoarele Exemple 32-40 din Tabelul 3 au fost preparate prin metoda din Exemplul 149. Datele RMN pentru compușii reprezentativi din Tabelul 3 sunt furnizate în Tabelul 3a.

Tabelul 3.



Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
32	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-(8-cloro-5-(3-cianopirolidin-1-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă (amestec diastereomeric preparat)		Calculat pentru C ₂₁ H ₂₁ ClN ₉ O (M+H) ⁺ : m/z = 450,2; găsit: 450,2
33	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-(8-cloro-5-(3-ciano-3-metilpirolidin-1-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă (amestec diastereomeric preparat)		Calculat pentru C ₂₂ H ₂₃ ClN ₉ O (M+H) ⁺ : m/z = 464,2; găsit: 464,3
34	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-(8-cloro-5-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3,4-dihidroxipirolidin-1-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă (amestec diastereomeric preparat)		Calculat pentru C ₂₀ H ₂₂ ClN ₈ O ₃ (M+H) ⁺ : m/z = 457,2; găsit: 457,2
35	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-(8-cloro-5-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-fluoro-4-hidroxipirolidin-1-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă (amestec diastereomeric preparat)		Calculat pentru C ₂₀ H ₂₁ ClFN ₈ O ₂ (M+H) ⁺ : m/z = 459,1; găsit: 459,2
36	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă (amestec diastereomeric preparat)		Calculat pentru C ₂₀ H ₂₂ ClN ₈ O ₃ S (M+H) ⁺ : m/z = 489,1; găsit: 489,1
36A	2-Amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă (izomer 1)		Calculat pentru C ₂₀ H ₂₂ ClN ₈ O ₃ S (M+H) ⁺ : m/z = 489,1; găsit: 489,1
37	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(1-oxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă (amestec diastereomeric preparat)		Calculat pentru C ₂₀ H ₂₂ ClN ₈ O ₂ S (M+H) ⁺ : m/z = 473,1; găsit: 473,1
38A	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(3-metil-1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă (amestec diastereomeric preparat) (Izomer 1)		Calculat pentru C ₂₁ H ₂₄ ClN ₈ O ₃ S (M+H) ⁺ : m/z = 503,1; găsit: 503,1
38B	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(3-metil-1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă (amestec diastereomeric preparat) (Izomer 2)		Calculat pentru C ₂₁ H ₂₄ ClN ₈ O ₃ S (M+H) ⁺ : m/z = 503,1; găsit: 503,1
39	2-Amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(1-imino-1-oxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-		Calculat pentru C ₂₀ H ₂₃ ClN ₉ O ₂ S (M+H) ⁺ : m/z = 488,1; găsit: 488,1

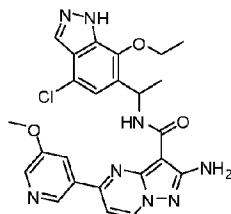
	6-il)etil) carboxamidă preparat)	pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3- (amestec diastereomic preparat)		
40	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiormofolin-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă (amestec scalemic preparat)			Calculat pentru C ₂₂ H ₂₆ ClN ₈ O ₃ S (M+H) ⁺ : m/z = 517,2; găsit: 517,2

Tabelul 3a.

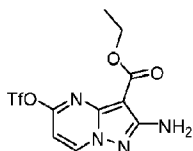
Nr. ex.	Date ¹ H RMN
32	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,31 (m, 1H), 8,72 (d, <i>J</i> = 6,8, , 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 4,5, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 5,59 - 5,30 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,71 - 3,45 (m, 4H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,58 - 2,42 (m, 1H), 1,67 (dd, <i>J</i> = 7,0, 1,7 Hz, 3H).
33	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,16 (s, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10 - 6,94 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,78 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,79- 1,56 (m, 6H).
36	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,53 (s, 1H), 8,70 (dd, <i>J</i> = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 5,51 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,32 - 4,06 (m, 1H), 4,01 - 3,73 (m, 3H), 3,68 - 3,41 (m, 3H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 1,68 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul 41. 2-Amino-*N*-(1-(4-cloro-7-etoxi-1*H*-indazol-6-il)etil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă

5

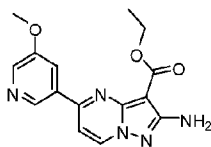


Etapă 1. 2-Amino-5-(trifluorometilsulfoniloxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilat de etil



Trifluoroanhidrida metansulfonică (2 mL, 9 mmol) a fost adăugată în picătură la 2-amino-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilatul de etil (0,7 g, 3 mmol) în diclorometan (20 mL) și trietilamină (3 mL, 20 mmol) la -78°C. Amestecul rezultat a fost agitat la -78°C timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă prin adăugare de bicarbonat de sodiu (sat.) la -78°C. Amestecul a fost diluat suplimentar cu diclorometan (10 mL) și agitat de la -78°C la temperatura camerei. După prelucrarea apoasă, stratul organic combinat a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat sub vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană (0-20% metanol în diclorometan) a dat produsul dorit (0,09 g, 8%). LCMS calculat pentru C₁₀H₁₀F₃N₄O₅S (M+H)⁺: m/z = 355,0; găsit: 355,0.

Etapă 2. 2-Amino-5-(5-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilat de etil



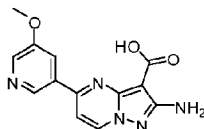
20

O suspensie de 2-amino-5-(trifluorometilsulfoniloxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilat de etil (0,02 g, 0,06 mmol), 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (0,017 g, 0,073 mmol) (676624, Aldrich), dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladiu (0,004 g, 0,006 mmol), carbonat de sodiu (0,01 g, 0,1 mmol) în 1,4-dioxan (2 mL) și apă (0,5 mL) a fost degazată cu azot gazos și apoi încălzită la 80°C timp de 1 oră. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu metanol, filtrat prin Celite, și concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe

25

coloană pentru a da produsul dorit (0,020 g, 100%). LCMS calculat pentru $C_{15}H_{16}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 314,1; găsit: 314,0.

Etapa 3. Acid 2-amino-5-(5-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic

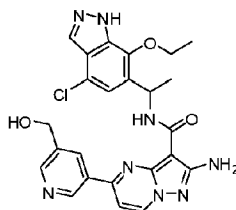


S-a adăugat hidroxid de litiu (14 mg, 0,42 mmol) la o soluție de 2-amino-5-(5-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilat de etil (0,014 g, 0,042 mmol) în metanol (1 mL). Amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 2 ore. Solventul a fost evaporat sub vid. Reziduul a fost utilizat în etapa următoare fără purificare. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{12}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 286,1; găsit: 286,1.

Etapa 4. 2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

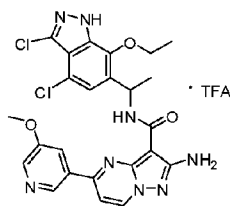
La amestecul de acid 2-amino-5-(5-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic brut (din Etapa 3), 1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanamină (Exemplele 3a-3b, Etapa 1, 0,010 g, 0,042 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (20 μL, 0,1 mmol) în N,N-dimetilformamidă anhidră (1 mL) s-a adăugat hexafluorofosfat de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (0,016 g, 0,042 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat apă cu gheață (0,2 mL) la amestecul de reacție și apoi s-a agitat timp de 10 min. Amestecul a fost diluat cu metanol (4 mL). Purificarea prin LCMS preparativă (pH 10) a dat produsul dorit (9 mg, 20% în două etape). LCMS calculat pentru $C_{24}H_{24}ClN_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 507,2; găsit: 507,1.

Exemplul 42. 2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)-5-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

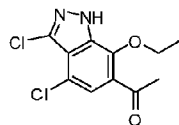


Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura din Exemplul 41, utilizând acid [5-(hidroximetil)piridin-3-il]boronic (BB-3541, blocuri Combi) pentru a înlocui 3-metoxi-5-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina cu una dintre materiile prime din Etapa 2. LCMS calculat pentru $C_{24}H_{24}ClN_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 507,2; găsit: 507,2.

Exemplul 43. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(3,4-dicloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

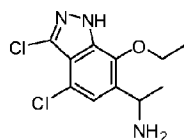


Etapa 1. 1-(3,4-dicloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanonă



La o soluție de 1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanonă (90 mg, 0,4 mmol) în N,N-dimetilformamidă (2 mL) s-a adăugat N-clorosuccinimidă (76 mg, 0,56 mmol) la temperatura camerei. După agitare timp de 4 ore, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, spălat cu carbonat de sodiu (sat.), uscat pe sulfat de sodiu și concentrat sub vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană a dat produsul dorit. LCMS calculat pentru $C_{11}H_{11}Cl_2N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 273,0; găsit: 273,0.

Etapa 2. 1-(3,4-Dicloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanamină

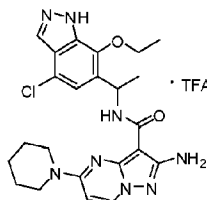


La o soluție de 1-(3,4-dicloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanonă (0,10 g, 0,37 mmol) în 2,0 M amoniac în etanol (4 mL, 8 mmol) s-a adăugat tetraizopropoxid de titan (300 μ L, 1 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C timp de 3 ore și apoi răcit la 0°C. S-a adăugat tetrahidroborat de sodiu (40 mg, 1 mmol) la amestec. După agitare timp de 0,5 ore, reacția a fost stinsă cu hidroxid de amoniu (1 M), filtrată, și solidul a fost spălat cu acetonitril. Volatilele au fost îndepărtate *in vid*, și reziduul dizolvat în EtOAc și spălat cu apă și saramură. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat sub vid. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare. LCMS calculat pentru $C_{11}H_{14}Cl_2N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 274,1; găsit: 274,0.

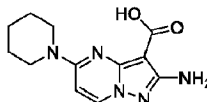
Etapa 3. Acid 2-amino-5-(5-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic

Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura din Exemplul 41, utilizând 1-(3,4-dicloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanamina pentru a înlocui 1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanamina ca materie primă în Etapa 4. LCMS calculat pentru $C_{24}H_{23}Cl_2N_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 541,1; găsit: 541,1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,76 (s, 1H), 9,12 - 8,98 (m, 2H), 8,49 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,68 - 5,23 (m, 1H), 4,45 - 4,02 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul 44. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)-5-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă



Etapa 1. Acid 2-amino-5-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic

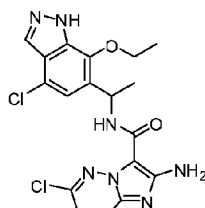


La o soluție de 2-amino-5-[[trifluorometil)sulfoni]oxi]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilat de etil (Exemplul 43, Etapa 1, 20 mg, 0,056 mmol) în acetonitril (0,6 mL) s-a adăugat piperidină (0,017 mL, 0,17 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (0,1 mL, 0,6 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. La amestec s-a adăugat hidroxid de litiu în apă (4,0 M, 0,1 mL, 0,6 mmol). Amestecul rezultat a fost încălzit la 80°C timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost purificat prin LCMS preparativă (pH 10) pentru a da produsul dorit (14 mg, randament 95%). LCMS calculat pentru $C_{12}H_{16}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 262,1; găsit: 262,0.

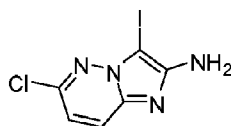
Etapa 2. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)-5-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

La o fiolă conținând acid trifluoroacetic de 1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il) etanamină (5,4 mg, 0,015 mmol), acid 2-amino-5-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxilic (4,0 mg, 0,015 mmol) și hexafluorofosfat de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (5,8 mg, 0,015 mmol) s-a adăugat N,N-dimetilformamidă (0,7 mL), urmată de adăugarea în picătură de N,N-diizopropiletilamină (10 μ L, 0,08 mmol) la temperatura camerei. După agitare timp de 1 oră, s-a adăugat apă cu gheață (0,2 mL) la amestecul de reacție și s-a agitat timp de 10 min. Amestecul a fost diluat cu metanol (4 mL). Purificarea prin LCMS preparativă (pH 2) a dat produsul dorit. LCMS calculat pentru $C_{23}H_{28}ClN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 483,2; găsit: 483,2.

Exemplul 45. 2-Amino-6-cloro-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)imidazo [1,2-b]piridazin-3-carboxamidă

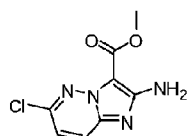


Etapa 1. 6-cloro-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazin-2-amină



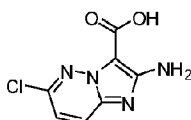
La o soluție de 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-amină (0,50 g, 2,96 mmol) (32325, Affinity Research Chemicals) în *N,N*-Dimetilformamidă (20 mL) la 0°C s-a adăugat *N*-iodosuccinimidă (0,80 g, 3,6 mmol). Soluția rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat apă (20 mL) pentru a stinge reacția. După prelucrarea apoasă, straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate sub vid. Purificarea cu cromatografie rapidă pe coloană a dat produsul dorit (0,87 g, randament 62%). LCMS calculat pentru C₆H₅ClIN₄ (M+H)⁺: m/z = 294,9; găsit: 294,8.

Etapa 2. 2-Amino-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilat de metil



Într-o fiola de 40 mL, 6-cloro-3-iodoimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-amina (300 mg, 1,0 mmol) în metanol (20 mL) și trietilamina (0,52 mL, 3,8 mmol) au fost degazate cu un curent de azot timp de 5 min. La soluție s-a adăugat [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan (1:1) (40 mg, 0,05 mmol). Soluția a fost saturată cu monoxid de carbon prin barbotarea gazului de monoxid de carbon prin subsuprafața de reacție timp de 3 min. Vasul a fost etanșat și încălzit la 55°C timp de 12 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și solvenții au fost îndepărtați sub vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană a dat produsul dorit (0,12 g, randament 52%). LCMS calculat pentru C₈H₈ClN₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 227,0; găsit: 227,0.

Etapa 3. Acid 2-amino-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilic

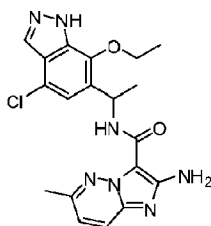


Un amestec de 2-amino-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxilat de metil (15 mg, 0,066 mmol) și hidroxid de litiu (8 mg, 0,3 mmol) în tetrahidrofuran (1 mL) și apă (0,050 mL) a fost încălzit la 80°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu metanol (4 mL). Purificarea prin LCMS preparativă (pH 10) a dat produsul dorit (14 mg, randament 60%). LCMS calculat pentru C₇H₆ClN₄O₂ (M+H)⁺: m/z = 213,0; găsit: 213,0.

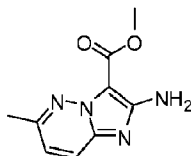
Etapa 4. 2-Amino-6-cloro-*N*-(1-(4-cloro-7-etoxi-1*H*-indazol-6-il)etil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxamidă

La un amestec de acid 2-amino-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxilic (20 mg, 0,09 mmol), 1-(4-cloro-7-etoxi-1*H*-indazol-6-il)etanamină (Exemplele 3a-3b, Etapa 1, 32 mg, 0,13 mmol) și hexafluorofosfat de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (43 mg, 0,11 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (2,4 mL) s-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (50 μL, 0,3 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat apă cu gheață la amestecul de reacție și apoi s-a agitat timp de 10 min. Amestecul a fost diluat suplimentar cu metanol (4 mL). Purificarea prin LCMS preparativă (pH10) a dat produsul dorit. (14 mg, randament 60%). LCMS calculat pentru C₁₈H₁₈Cl₂N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 434,1; găsit: 434,2.

Exemplul 46. 2-Amino-*N*-(1-(4-cloro-7-etoxi-1*H*-indazol-6-il)etil)-6-metilimidazo [1,2-*b*]piridazin-3-carboxamidă

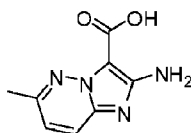


Etapa 1. 2-Amino-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilat de metil



La o fiolă conținând amestecul de trimetilboroxină (25 μ L, 0,18 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)fosfină-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladiu (1:1) (6 mg, 0,008 mmol), și fosfat de potasiu (56 mg, 0,26 mmol) s-a adăugat o soluție de 2-amino-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilat de metil (Exemplul 45, Etapa 2, 0,020 g, 0,088 mmol) în 1,4-dioxan (1 mL) și apă (100 μ L). Reacția a fost degazată cu azot și agitată la 50°C timp de 5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu metanol (4 mL) și purificat prin LCMS preparativă (pH 10) pentru a da produsul dorit (12,0 mg, randament 67%). LCMS calculat pentru $C_9H_{11}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 207,1; găsit: 207,1.

Etapa 2. Acid 2-amino-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilic

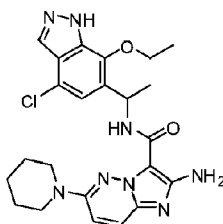


Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura din Exemplul 45, Etapa 3, utilizând 2-amino-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilat de metil pentru a înlocui 2-amino-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilatul de metil ca materie primă. LCMS calculat pentru $C_8H_9N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 193,1; găsit: 193,1.

Etapa 3. 2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamidă

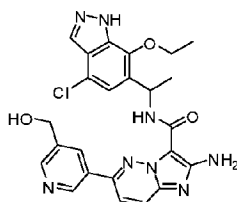
Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura din Exemplul 45, Etapa 4, utilizând acid 2-amino-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilic pentru a înlocui acidul 2-amino-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilic ca materie primă. LCMS calculat pentru $C_{19}H_{21}ClN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 414,1; găsit: 414,1.

Exemplul 47. 2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)-6-(piperidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamidă

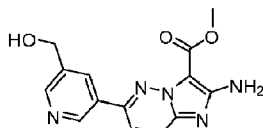


Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura din Exemplul 44, utilizând 2-amino-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilat de metil (Exemplul 45, Etapa 2) pentru a înlocui 2-amino-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilatul de etil cu una dintre materiile prime din Etapa 1. LCMS calculat pentru $C_{23}H_{28}ClN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 483,2; găsit: 483,2.

Exemplul 48. 2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)-6-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamidă

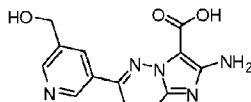


Etapa 1. 2-Amino-6-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxilat de metil



5 O suspensie de 2-amino-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxilat de metil (Exemplul 45, Etapa 2, 0,02 g, 0,09 mmol), acid [5-(hidroximetil)piridin-3-il]boronic (0,018 g, 0,11 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II) (0,003 g, 0,004 mmol), carbonat de sodiu (0,028 g, 0,26 mmol) în 1,4-dioxan (1 mL) și apă (0,2 mL) a fost degazată prin barbotarea de azot. Amestecul a fost încălzit la 80°C și agitat timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu metanol (8 mL), filtrat prin Celite, și concentrat sub vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană a dat produsul dorit (20,0 mg, randament 80%). LCMS calculat pentru C₁₄H₁₄N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 300,1; găsit: 300,1.

Etapa 2. Acid 2-amino-6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxilic

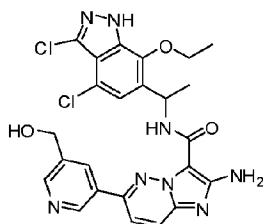


15 Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura din Exemplul 45, Etapa 3, utilizând 2-amino-6-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxilat de metil pentru a înlocui 2-amino-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxilatul de metil ca materie primă. LCMS calculat pentru C₁₃H₁₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 286,1; găsit: 286,1.

20 **Etapa 3. 2-Amino-*N*-(1-(4-cloro-7-etoxi-1*H*-indazol-6-il)etil)-6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxamidă**

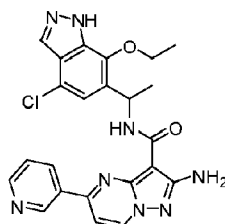
Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura din Exemplul 45, Etapa 4, utilizând acid 2-amino-6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxilic pentru a înlocui acidul 2-amino-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxilic ca materie primă. LCMS calculat pentru C₂₄H₂₄ClN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 507,2; găsit: 507,1.

Exemplul 49. 2-Amino-*N*-(1-(3,4-dicloro-7-etoxi-1*H*-indazol-6-il)etil)-6-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)imidazo [1,2-*b*]piridazin-3-carboxamidă



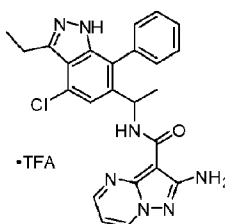
30 Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura din Exemplul 48, utilizând 1-(3,4-dicloro-7-etoxi-1*H*-indazol-6-il)etanamină (Exemplul 43, Etapa 2) pentru a înlocui 1-(4-cloro-7-etoxi-1*H*-indazol-6-il)etanamina ca materie primă în etapa 3. LCMS calculat pentru C₂₄H₂₃Cl₂N₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 541,1; găsit: 541,1.

35 **Exemplul 50. Bis(trifluoroacetat) de 2-amino-*N*-[1-(4-cloro-7-etoxi-1*H*-indazol-6-il)etil]-5-piridin-3-ilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă**

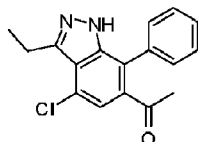


Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura din Exemplul 41, utilizând acid 3-piridilboronic pentru a înlocui 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina ca una dintre materiile prime din Etapa 2. LCMS calculat pentru $C_{23}H_{22}ClN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 477,2; găsit: 477,2.

Exemplul 51. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-3-etil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

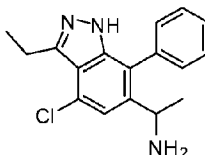


Etapa 1. 1-(4-cloro-3-etil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă



La o soluție de 1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă (60,0 mg, 0,172 mmol, din Exemplul 23, Etapa 1) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu (II) (6 mg, 0,008 mmol) în dioxan (1 mL) s-a adăugat 1,0 M dietil de zinc în hexani (0,26 mL, 0,26 mmol) la temperatura camerei și amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, volatilele au fost evaporate *in vid* și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-30% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (27 mg, 53%), contaminat cu o cantitate minoră de produs bis-etilat (din cuplarea Cl). LCMS calculat pentru $C_{17}H_{16}ClN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 299,1; găsit: 299,1.

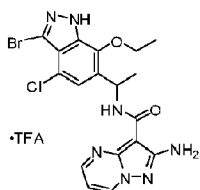
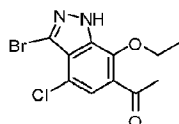
Etapa 2. 1-(4-cloro-3-etil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanamină



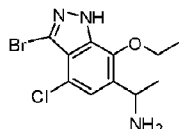
Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 23, Etapa 2, începând de la 1-(4-cloro-3-etil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă (27 mg, 0,090 mmol). Produsul a fost utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS calculat pentru $C_{17}H_{16}ClN_2$ (M-NH₂)⁺: m/z = 283,1; găsit: 283,1.

Etapa 3. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-3-etil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

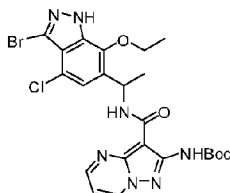
La o fiolă conținând 1-(4-cloro-3-etil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanamină (27 mg, 0,090 mmol), acid 2-[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (28 mg, 0,099 mmol, de la J&W Pharmlab), și hexafluorofosfat de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (38 mg, 0,099 mmol) s-a adăugat DMF (2 mL), urmat de adăigarea în picătură de N,N-diizopropiletilamină (0,047 mL, 0,27 mmol) la temperatura camerei. După agitare timp de 1 oră, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (10 mL) și stins cu apă (5 mL). Straturile au fost separate, și stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost agitat cu TFA (1 mL) în CH₂Cl₂ (2 mL) timp de 0,5 ore. Volatilele au fost îndepărtate *in vid* și reziduul a fost dizolvat în MeOH și purificat prin HPLC preparativă (pH 2). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,92 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,57 (br s, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,07 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,08 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS calculat pentru $C_{24}H_{23}ClN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 460,2; găsit: 460,1.

Exemplul 52. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă**5 Etapa 1. 1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanonă**

La o soluție de 1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanonă (100 mg, 0,419 mmol, din Exemplul 1, Etapa 3) în DMF (2 mL) s-a adăugat N-bromosuccinimidă (89 mg, 0,50 mmol) la temperatura camerei. După agitare timp de 2 ore, amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO₃ apoasă saturată și extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat pentru a da un solid oranj care a fost utilizat fără purificare. LCMS calculat pentru C₁₁H₁₁BrClN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 317,0; găsit: 316,9.

Etapa 2. 1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanamină

Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 23, Etapa 2, începând de la 1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il) etanonă (120 mg, 0,380 mmol). Produsul a fost utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS calculat pentru C₁₁H₁₁BrClN₂O (M-NH₂)⁺: m/z = 301,0; găsit: 300,9.

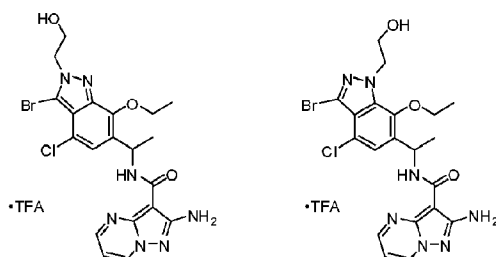
20 Etapa 3. 3-(1-(3-Bromo-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbammat de terț-butil

Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 1, Etapa 6, începând de la 1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il) etanamină (120 mg, 0,380 mmol). Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc/hexani) pentru a da produsul ca un solid alburui. LCMS calculat pentru C₂₃H₂₆BrClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 578,1; găsit: 578,0.

Etapa 4. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

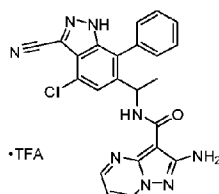
Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 1, Etapa 7, începând de la 3-(1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il) etilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbammat de terț-butil (10 mg, 0,02 mmol). Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (pH 2) pentru a da produsul ca solid alb. ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 13,92 (s, 1H), 8,92 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,45 (br s, 2H), 5,51 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS calculat pentru C₁₈H₁₈BrClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 478,1; găsit: 478,0.

Exemplele 53-54. 2-Amino-N-(1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-2-(2-hidroxi-etil)-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (Exemplul 53) & trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-1-(2-hidroxi-etil)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (Exemplul 54)

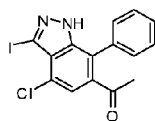


La o soluție de 3-(1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etilcarbamoyl) pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilcarbamoyl de *tert*-butil (35 mg, 0,060 mmol, din Exemplul 52, Etapa 3) în DMF (1 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (40 mg, 0,3 mmol), urmat de 2-iodoetanol (50 μ L, 0,60 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C peste noapte. După răcirea la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în DCM (2 mL), și s-a adăugat TFA (1 mL). După agitare timp de 0,5 ore, volatilele au fost îndepărtate *in vacuo* și reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (pH 2) pentru a da compuşii din titlu, care au fost cu ușurință separabili (36,1-56,1% gradient MeCN/apă). **Maximul 1 (Exemplul 53):** Timp de retenție = 5,05. LCMS calculat pentru C₂₀H₂₂BrClN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 522,1; găsit: 522,1. **Maximul 2 (Exemplul 54):** Timp de retenție = 5,68. LCMS calculat pentru C₂₀H₂₂BrClN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 522,1; găsit: 522,1.

Exemplul 55. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-3-ciano-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

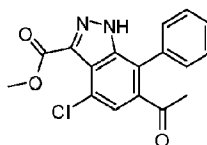


Etapa 1. 1-(4-cloro-3-iodo-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă



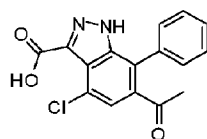
La o soluție de 1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă (Exemplul 14, Etapa 4, 500 mg, 1,85 mmol) în DMF (9 mL) s-a adăugat N-iodosuccinimidă (540 mg, 2,4 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte. Reacția a fost stinsă cu NaHCO₃ saturată și extras cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-35% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (640 mg, 87%) ca un solid alburui. LCMS calculat pentru C₁₅H₁₁ClIN₂O (M+H)⁺: m/z = 397,0; găsit: 396,9.

Etapa 2. 6-Acetil-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-3-carboxilat de metil



O soluție de 1-(4-cloro-3-iodo-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă (40 mg, 0,101 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 0,005 mmol), și trietilamină (42 μ L, 0,30 mmol) în DMF (1,6 mL) și MeOH (0,4 mL) a fost saturată cu CO timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 90°C sub un balon de presiune de CO peste noapte. Volatilele au fost evaporate și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-40% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (33 mg, cuant.) ca ulei galben. LCMS calculat pentru C₁₇H₁₄ClN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 329,1; găsit: 329,0.

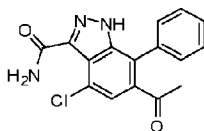
Etapa 3. Acid 6-acetil-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-3-carboxilic



La o soluție de 6-acetil-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-3-carboxilat de metil (33,0 mg, 0,100 mmol) în THF/metanol/apă (1:1:1) s-a adăugat hidroxid de sodiu (40 mg, 1 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 65°C timp de 4 ore. După răcire la temperatura camerei, volatilele au fost evaporate în vid și reziduul a fost tratat cu 1M HCl, formând un precipitat, care a fost solubilizat prin adăugarea de EtOAc.

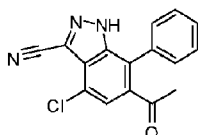
5 Soluția a fost diluată cu EtOAc suplimentar și 1M HCl, și straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat și concentrat pentru a da compusul din titlu (31 mg, 98%) care a fost utilizat fără purificare. LCMS calculat pentru C₁₆H₁₂ClN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 315,1; găsit: 315,0.

Etapa 4. 6-acetil-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-3-carboxamidă



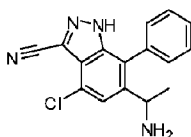
La un amestec de acid 6-acetil-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-3-carboxilic (31,0 mg, 0,0985 mmol), clorură de amoniu (10 mg, 0,20 mmol), și HATU (75 mg, 0,20 mmol) în DMF (3 mL) s-a adăugat N,N-diizopropiletilamină (86 μL, 0,49 mmol) la temperatura camerei. După agitare peste noapte, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și stins cu apă. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO₄ și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc/hexani) pentru a da produsul ca solid alb, încă conținând DMF rezidual. S-a presupus randamentul cantitativ. LCMS calculat pentru C₁₆H₁₃ClN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 314,1; găsit: 314,0.

Etapa 5. 6-acetil-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-3-carbonitril



La o suspensie de 6-acetil-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-3-carboxamidă (30,0 mg, 0,0956 mmol) în CH₂Cl₂ (39 mmol) la 0°C s-a adăugat Et₃N (40 μL, 0,29 mmol), urmat de adăugarea în picătură de 1,0 M trifluoroanhidridă metansulfonică (1M/CH₂Cl₂, 0,29 mL, 0,29 mmol). În timpul adăugării, suspensia albă a devenit gradual o soluție galbenă, apoi roșu închis. După ce adăugarea a fost completă, baia cu gheață a fost îndepărtată și soluția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă cu NaHCO₃ saturată și amestecul rezultat a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-45% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (8,2 mg, 29%) ca solid roșcat. LCMS calculat pentru C₁₆H₁₁ClN₃O (M+H)⁺: m/z = 296,0; găsit: 296,0.

Etapa 6. 6-(1-aminoetil)-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-3-carbonitril

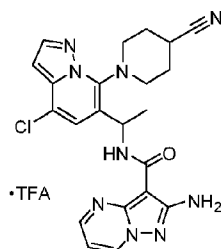


Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 23, Etapa 2, începând de la 6-acetil-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-3-carbonitril (8,0 mg, 0,027 mmol). Produsul a fost utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS calculat pentru C₁₆H₁₁ClN₃ (M-NH₂)⁺: m/z = 280,0; găsit: 280,0.

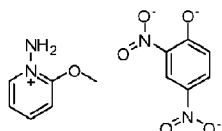
Etapa 7. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-3-ciano-7-fenil-1H-indazol-6-il) etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Acest compus a fost sintetizat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 26, Etapa 3, începând de la 6-(1-aminoetil)-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-3-carbonitril (8,0 mg, 0,027 mmol). Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (pH 2) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (2,5 mg, 20%). LCMS calculat pentru C₂₃H₁₈ClN₈O (M+H)⁺: m/z = 457,1; găsit: 457,1.

Exemplul 56. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(4-cianopiperidin-1-il) pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

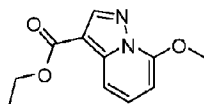


Etapa 1. 1-amino-2-metoxipiridin-4-ylidene-1-metil-4-cianopiperidin-1-carboxilat de trifluoracetat



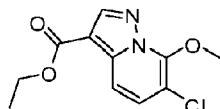
La o soluție de O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamină (9,1 g, 46 mmol) în acetonitril (30 mL, 600 mmol) s-a adăugat 2-metoxipiridină (4,8 mL, 46 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 40°C în timpul sfârșitului de săptămână. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și solidul a fost filtrat, spălat cu dietil eter (20 mL), și uscat pentru a da compusul din titlu (9,17 g, 65%) ca solid oranj deschis. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J* = 6,5, 1,4 Hz, 1H), 8,32 - 8,22 (m, 1H), 7,85 (dd, *J* = 9,7, 3,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 3H), 7,55 - 7,44 (m, 1H), 6,43 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H). LCMS calculat pentru C₆H₉N₂O (M)⁺: m/z = 125,1; găsit 125,1.

Etapa 2. 7-Metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil



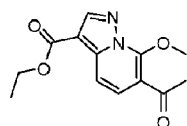
La o suspensie de 1-amino-2-metoxipiridin-4-ylidene-1-metil-4-cianopiperidin-1-carboxilat de trifluoracetat (9,17 g, 29,7 mmol) în DMF (79 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (6,2 g, 45 mmol), urmat de adăugarea în picătură de propiolat de etil (4,5 mL, 45 mmol) la temperatura camerei. După agitare timp de 2 ore, amestecul de reacție a fost turnat în apă și diluat cu EtOAc. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-60% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (3,1 g, 47%) ca solid bej. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS calculat pentru C₁₁H₁₃N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 221,1; găsit 221,1.

Etapa 3. 6-Cloro-7-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil



La o soluție de 7-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil (294 mg, 1,34 mmol) în DMF (6,0 mL) s-a adăugat N-clorosuccinimidă (187 mg, 1,40 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă și saramură. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄ și concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-15% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (237 mg, 70%) ca un solid alburiu. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H). LCMS calculat pentru C₁₁H₁₂ClN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 255,1; găsit 255,1.

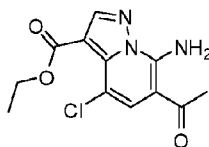
Etapa 4. 6-Acetil-7-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil



La un amestec de 6-cloro-7-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil (237,0 mg, 0,93 mmol), fluorură de cesiu (280 mg, 1,9 mmol), și XPhos Pd G2 (70 mg, 0,09 mmol) în 1,4-dioxan (5,0 mL) s-a adăugat tributil(1-etoxivinil)staniu (0,38 mL, 1,1 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 4 ore. După răcire la temperatura camerei, s-a adăugat 1M HCl și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost partiționat între apă și EtOAc, și straturile au fost

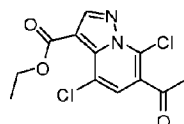
separate. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO_4 , filtrat, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-30% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (621 mg, 91%) ca solid alb. LCMS calculat pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 263,1$; găsit 263,1.

Etapa 5. 6-Acetil-7-amino-4-cloropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil



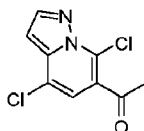
O soluție de 6-acetil-7-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil (300,0 mg, 1,144 mmol) în 2,0 M amoniac în etanol (7,0 mL, 14 mmol) a fost încălzită la 60°C timp de 2 ore. Volatilele au fost îndepărtate *in vacuo*, solidul rezultat a fost suspendat în acid acetic (9,0 mL, 160 mmol) și s-a adăugat N-clorosuccinimidă (460 mg, 3,4 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 45°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost partiționat între apă și EtOAc, și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu EtOAc și straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO_4 , filtrate, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-25% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (208 mg, 65%). LCMS calculat pentru $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 282,1$; găsit 282,1.

Etapa 6. 6-Acetil-4,7-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilat de etil



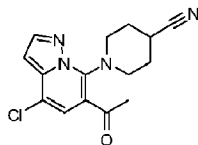
6-Acetil-7-amino-4-cloropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilatul de etil (413 mg, 1,47 mmol) a fost dizolvat în HCl conc. (6,0 mL) și acid acetic (6,0 mL) și răcit la 0°C. O soluție de nitrit de sodiu (300 mg, 4,4 mmol) în apă (1,0 mL) a fost adăugată în picătură, și soluția s-a modificat din galben în verde închis. După 0,5 ore, amestecul de reacție a fost diluat cu apă și EtOAc, și straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO_4 , și concentrat. Solidul maro închis rezultat a fost spălat cu hexani, filtrat, și uscat la aer pentru a da compusul din titlu (410 mg, 93%) ca solid maro deschis. LCMS calculat pentru $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 301,0$; găsit 301,0.

Etapa 7. 1-(4,7-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă



6-Acetil-4,7-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilatul de etil (410 mg, 1,4 mmol) a fost preluat în 6M HCl (6,0 mL) și acid acetic (6,0 mL), și încălzit la 100°C peste noapte. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost partiționat între apă și EtOAc, și straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO_4 , și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-20% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (296 mg, 95%) ca solid galben. LCMS calculat pentru $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 229,0$; găsit 229,0.

Etapa 8. 1-(6-acetil-4-cloropirazolo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-4-carbonitril



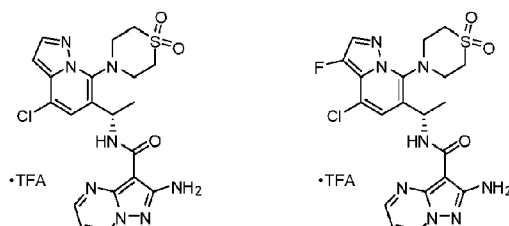
Un amestec de 1-(4,7-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (15,0 mg, 0,065 mmol), piperidin-4-carbonitril (11 μL , 0,098 mmol), și carbonat de cesiu (43 mg, 0,13 mmol) a fost preluat în acetonitril (2,0 mL, 38 mmol) și încălzit la 70°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost partiționat între EtOAc și apă, și straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO_4 și concentrat. Reziduul a fost utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 303,1$; găsit 303,1.

Etapa 9. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(4-cianopiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirozolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

La o soluție de 1-(6-acetil-4-cloropirazolo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-4-carbonitril (19,0 mg, 0,0628 mmol) în 2,0 M amoniac în etanol (3,0 mL, 6,0 mmol) s-a adăugat tetraizopropoxid de titan (56

μL, 0,19 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C peste noapte. Soluția rezultată a fost răcită la temperatura camerei, apoi la 0°C, și s-a adăugat borohidru de sodiu (7,1 mg, 0,19 mmol). După agitare timp de 0,5 ore, reacția a fost stinsă cu 1M NH₄OH, filtrată, și solidul a fost spălat cu EtOAc. Filtratul a fost spălat cu apă, saramură, uscat pe MgSO₄, și concentrat. Produsul a fost utilizat fără purificare. La o fiolă conținând amină brută, acid 2-[(terț-butoxicarbonil) amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (21 mg, 0,075 mmol), și HATU (29 mg, 0,075 mmol) s-a adăugat DMF (3 mL), urmat de adăugarea în picătură de N,N-diizopropiletilamină (33 μL, 0,19 mmol) la temperatura camerei. După agitare timp de 1 oră, reacția a fost stinsă cu apă și extrasă cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în DCM (2 mL) și s-a adăugat TFA (1,0 mL, 13 mmol) la temperatura camerei. După agitare timp de 1 oră, volatilele au fost evaporate *in vid* și reziduul a fost purificat prin HPLC Prep (pH 2) pentru a da compusul din titlu (11,2 mg, 39%) ca solid alb. LCMS calculat pentru C₂₂H₂₃ClN₉O (M+H)⁺: m/z = 464,2; găsit 464,2.

Exemplele 57-58. Trifluoroacetat de (S)-2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiormorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (Exemplul 57) & trifluoroacetat de (S)-2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (Exemplul 58)

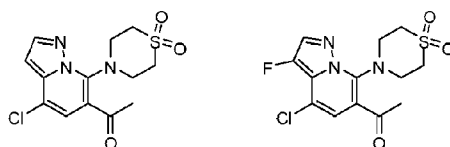


Etapa 1. 1-(4,7-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă & 1-(4,7-dicloro-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă



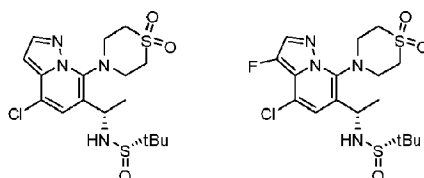
La o soluție de 1-(4,7-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etan-1-onă (820 mg, 3,58 mmol, din Exemplul 56, Etapa 7) în acetonitril (7,0 ml) s-a adăugat Selectfluor (2,54 g, 7,16 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 8,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă și saramură. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-10% EtOAc/hexani) pentru a da un amestec de 1:1 al compușilor din titlu (701 mg, 79%). Maximul 1: LCMS calculat pentru C₉H₇Cl₂N₂O (M+H)⁺: m/z = 229,0; găsit 229,0. Maximul 2: LCMS calculat pentru C₉H₆Cl₂FN₂O (M+H)⁺: m/z = 247,0; găsit 247,0.

Etapa 2. 1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiormorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etan-1-onă & 1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etan-1-onă



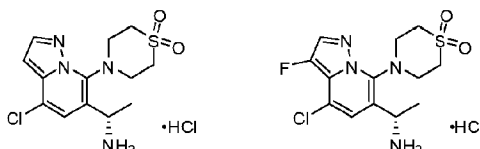
Un amestec 1:1 de 1-(4,7-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etan-1-onă și 1-(4,7-dicloro-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etan-1-onă (701 mg, ~3,06 mmol), dioxid de tiormorfolină (827 mg, 6,12 mmol), și DIPEA (1,069 ml, 6,12 mmol) a fost încălzit la 140°C la microunde timp de 1 oră. LCMS a indicat conversia completă la produsul dorit. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, spălat cu apă și saramură, uscat pe MgSO₄ și concentrat. Reziduul a fost utilizat fără purificare. Maximul 1: LCMS calculat pentru C₁₃H₁₅ClN₃O₃S (M+H)⁺: m/z = 328,0; găsit 328,0. Maximul 2: LCMS calculat pentru C₁₃H₁₄ClFN₃O₃S (M+H)⁺: m/z = 346,0; găsit 346,0.

Etapa 3. N-((S)-1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiormorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamidă & N-((S)-1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiormorfolino)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamidă



La o soluție de 1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il) etan-1-onă și 1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-6-il) etan-1-onă (1,03 g, ~3,14 mmol), și (S)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (3,81 g, 31,4 mmol) în ciclopentil metil eter (20 ml) s-a adăugat izopropoxid de titan(IV) (2,76 ml, 9,43 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C peste noapte. Amestecul rezultat de sulfinimine a fost răcit la 0°C și s-a adăugat borohidru de sodiu (1,189 g, 31,4 mmol) în câteva porții. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a adăugat în picătură o cantitate mică de EtOH (~0,5 mL). După agitare timp de 0,5 ore, LCMS a indicat conversia completă (6:1 d.r. pentru ambii compuși). Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, stins prin adăugarea în picătură de MeOH, și a fost agitat viguros până când nu s-a mai observat evoluția gazului. Soluția a fost turnată în saramură și suspensia rezultată a fost filtrată prin celite. Filtratul a fost diluat cu EtOAc și apă, și straturile au fost separate. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-70-100% EtOAc/hexani). Ambii diastereomeri nedoritiți au fost separați, rezultând un amestec 1:1 inseparabil al compușilor din titlu (842 mg, 62%) ca diastereomeri singuri. Maximul 1: LCMS calculat pentru C₁₇H₂₆ClN₄O₃S₂ (M+H)⁺: m/z = 433,1; găsit 433,1. Maximul 2: LCMS calculat pentru C₁₇H₂₅ClFN₄O₃S₂ (M+H)⁺: m/z = 451,1; găsit 451,1.

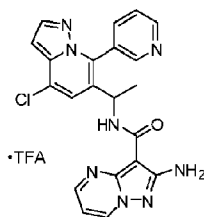
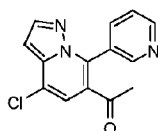
Etapa 4. Clorhidrat de (S)-4-(6-(1-aminoetil)-4-cloropirazolo[1,5-a]piridin-7-il) tiomorfolină 1,1-dioxid & clorhidrat de (S)-4-(6-(1-aminoetil)-4-cloro-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-7-il) tiomorfolină 1,1-dioxid



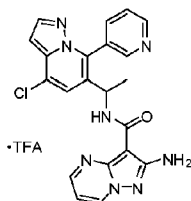
La o soluție de N-((S)-1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă și N-((S)-1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (amestec 1:1, 842 mg, ~1,945 mmol) în MeOH (10 ml) s-a adăugat HCl (4,0M în dioxan) (10 mL, 40 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 0,5 ore. LCMS a indicat că reacția a fost completă, și volatilele au fost îndepărtate *in vid*. Reziduul a fost utilizat fără purificare. Maximul 1: LCMS calculat pentru C₁₃H₁₅ClN₃O₂S (M-NH₂)⁺: m/z = 312,1; găsit 312,0. Maximul 2: LCMS calculat pentru C₁₃H₁₄ClFN₃O₂S (M-NH₂)⁺: m/z = 330,1; găsit 330,0.

Etapa 5. Trifluoroacetat de (S)-2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirozolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă & trifluoroacetat de (S)-2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă

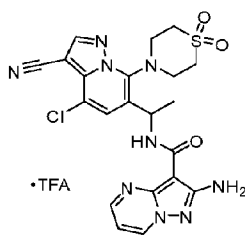
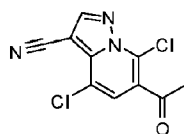
La o fiolă conținând clorhidrat de (S)-4-(6-(1-aminoetil)-4-cloropirazolo[1,5-a]piridin-7-il) tiomorfolină 1,1-dioxid și clorhidrat de (S)-4-(6-(1-aminoetil)-4-cloro-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-7-il) tiomorfolină 1,1-dioxid (amestec 1:1, 710 mg, ~ 1,944 mmol), acid 2-((terț-butoxicarbonil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (649 mg, 2,333 mmol), și HATU (887 mg, 2,333 mmol) s-a adăugat DMF (12 ml), urmat de adăugarea în picătură de DIPEA (1,018 ml, 5,83 mmol) la temperatura camerei. După agitare timp de 0,5 ore, reacția a fost stinsă cu apă și extrasă cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în DCM (6,0 ml) și s-a adăugat TFA (6 ml, 78 mmol) la temperatura camerei. După agitare timp de 0,5 ore, volatilele au fost evaporate *in vid* și produsele au fost purificate prin HPLC Prep (pH 2). **Maximul 1 (Exemplul 57):** ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,92 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,73 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 3H), 3,37 - 3,21 (m, 3H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS calculat pentru C₂₀H₂₂ClN₈O₃S (M+H)⁺: m/z = 489,1; găsit 489,0. **Maximul 2 (Exemplul 58):** ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,92 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,68 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 1H), 3,60 - 3,45 (m, 3H), 3,35 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,26 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS calculat pentru C₂₀H₂₁ClFN₈O₃S (M+H)⁺: m/z = 507,1; găsit 507,1.

Exemplul 59. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă**5 Etapa 1. 1-(4-cloro-7-(piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă**

Un amestec de 1-(4,7-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (19,0 mg, 0,0829 mmol, din Exemplul 56, Etapa 7), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridină (26 mg, 0,12 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(O) (10 mg, 0,008 mmol), și carbonat de sodiu (18 mg, 0,16 mmol) a fost preluat în 1,4-dioxan (2,5 mL, 32 mmol) și apă (0,5 mL, 30 mmol) și încălzit la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, partiționat între EtOAc și apă, și straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu ca solid alb (16,4 mg, 73%). LCMS calculat pentru C₁₄H₁₁ClN₃O (M+H)⁺: m/z = 272,1; găsit 272,1.

Etapa 2. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(piridin-3-il)pirazolo[1,5-a] piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

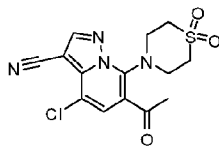
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 56, Etapa 9, începând de la 1-(4-cloro-7-(piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă în loc de 1-(6-acetil-4-cloropirazolo[1,5-a]piridin-7-il)piperidin-4-carbonitril. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (pH 2) pentru a da compusul din titlu (4,3 mg, 16%) ca solid alb. LCMS calculat pentru C₂₁H₁₈ClN₈O (M+H)⁺: m/z = 433,1; găsit 433,0.

25 Exemplul 60. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-3-ciano-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă**Etapa 1. 6-acetil-4,7-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

La o soluție de 1-(4,7-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etan-1-onă (110 mg, 0,480 mmol, din Exemplul 56, Etapa 7) în acetonitril (3,0 ml) s-a adăugat izocianat de clorosulfonil (0,13 ml, 1,44 mmol) la temperatura camerei. După agitare timp de 1 oră, amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat DMF (0,11 ml, 1,44 mmol) în picătură. Baia cu gheață a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 0,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și stinsă cu

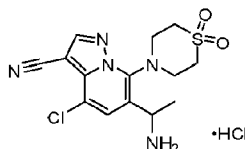
bucăți de gheață, și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO_4 , filtrate, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-30% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (103 mg, 84%) ca solid galben deschis. LCMS calculat pentru $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 254,0$; găsit 253,8.

5 **Etapa 2. 6-acetil-4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**



Un amestec de 6-acetil-4,7-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril (20 mg, 0,079 mmol), tiomorfolină 1,1-dioxid (21,3 mg, 0,157 mmol), și DIPEA (0,027 ml, 0,157 mmol) a fost încălzit la 140°C într-un reactor cu microunde timp de 1 oră. LCMS a indicat conversia completă la produsul dorit. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, spălat cu apă și saramură, uscat pe MgSO_4 , și concentrat. Produsul a fost utilizat fără purificare. LCMS calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 353,0$; găsit 353,0.

15 **Etapa 3. Clorhidrat de 6-(1-aminoetil)-4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**

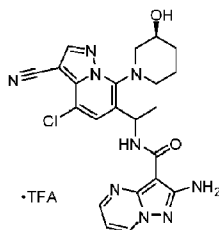


Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplele 57-58, Etapele 3-4, începând de la 6-acetil-4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril, cu excepția faptului că diastereomerii din etapa de aminare reductivă nu au fost separați. Produsul a fost utilizat fără purificare. LCMS calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}-\text{NH}_2$)⁺: $m/z = 337,1$; găsit 337,1.

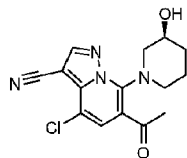
20 **Etapa 4. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-3-ciano-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirozolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă**

Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplele 57-58, Etapa 5, începând de la clorhidratul de 6-(1-aminoetil)-4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă (pH 2) pentru a da compusul din titlu ca solid alb. LCMS calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_9\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 514,1$; găsit 514,1.

25 **Exemplul 61. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-3-ciano-7-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă**



30 **Etapa 1. (S)-6-acetil-4-cloro-7-(3-hidroxipiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril**



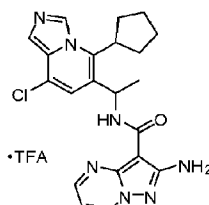
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 60, Etapa 2, utilizând (S)-piperidin-3-ol în loc de tiomorfolină 1,1-dioxid. LCMS calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 319,1$; găsit 319,0.

35 **Etapa 2. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-3-ciano-7-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirozolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de diastereomeri preparați)**

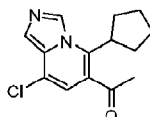
Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 56, Etapa 9, începând de la (S)-6-acetil-4-cloro-7-(3-hidroxipiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonitril.

Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă (pH 2). LCMS calculat pentru $C_{22}H_{23}ClN_9O_2$ (M+H)⁺: m/z = 480,2; găsit 480,0.

Exemplul 62. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-5-ciclopentilimidazo[1,5-a] piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă



Etapa 1. 1-(8-cloro-5-ciclopentilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă

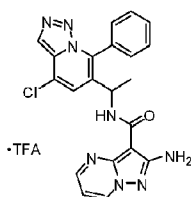


La o suspensie de cianură de cupru (39 mg, 0,44 mmol) în THF (0,8 mL) și HMPA (0,2 mL) la -78°C s-a adăugat bromură de ciclopentilmagneziu (2M/Et₂O, 0,22 mL, 0,44 mmol) în picătură. După agitare la această temperatură timp de 15 min, s-a adăugat în picătură o soluție de 1-(5,8-dicloroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (20,0 mg, 0,0873 mmol, din Exemplul 130, Etapa 7) în THF (0,5 mL), și amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost stinsă cu 1M HCl și extrasă cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-40% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (11 mg, 48%). LCMS calculat pentru $C_{14}H_{16}ClN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 263,1; găsit 263,1.

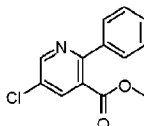
Etapa 2. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-5-ciclopentilimidazo[1,5-a] piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 56, Etapa 9, începând de la 1-(8-cloro-5-ciclopentilimidazo[1,5-a]piridin-6-il) etanonă. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă (pH 2) pentru a da compusul din titlu ca solid alb. ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,92 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,45 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 4,10 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 2,16 - 1,98 (m, 4H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,84 - 1,79 (m, 2H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS calculat pentru $C_{21}H_{23}ClN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 424,2; găsit 424,2.

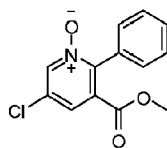
Exemplul 63. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă



Etapa 1. 5-Cloro-2-fenilnicotinat de metil

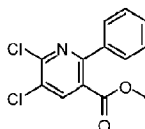


O soluție de 2,5-dicloronicotinat de metil (10,7 g, 51,9 mmol, de la WO 2011/130342, Exemplul 1, Etapa A) acid fenilboronic (6,65 g, 54,5 mmol), și carbonat de potasiu (15,6 g, 113 mmol) în apă (50 mL) și 1,4-Dioxan (200 mL) a fost degazată cu azot (10 min). Amestecul de reacție a fost tratat cu clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (2 g, 2 mmol), degazat cu azot (10 min), și încălzit la 80°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și apă. Stratul apos a fost separat și extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost spălate cu apă și saramură, uscate cu sulfat de magneziu, filtrate, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-40% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (11,3 g, 88%) ca ulei galben, care s-a solidificat după ședere. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{11}ClNO_2$ (M+H)⁺: m/z = 248,0; găsit 248,0.

Etapa 2. 5-cloro-3-(metoxicarbonil)-2-fenilpiridină 1-oxid

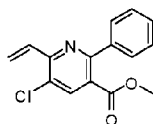
5 5-Chloro-2-fenilnicotinatul de metil (400,0 mg, 1,615 mmol) a fost agitat în acid etanperoxoic (14 mmol, 3 mL) la 90°C timp de 1,5 ore. Volatilele au fost îndepărtate *in vid* și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (283 mg, 66%) ca ulei

vâscos. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{11}ClNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 264,0; găsit 264,0.

Etapa 3. 5,6-Dicloro-2-fenilnicotinat de metil

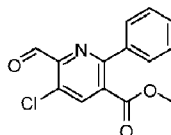
10 5-Chloro-2-fenilnicotinat 1-oxid de metil (243,0 mg, 0,9216 mmol) a fost agitat în clorură de fosforil (32 mmol, 3 mL) la 90°C timp de 1 oră. Amestecul negru de reacție a fost răcit la temperatura camerei și volatilele au fost evaporate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-20% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (193 mg, 74%) ca pulbere albă. LCMS calculat pentru

15 $C_{13}H_{10}Cl_2NO_2$ (M+H)⁺: m/z = 282,0; găsit 282,0.

Etapa 4. 5-Chloro-2-fenil-6-vinilnicotinat de metil

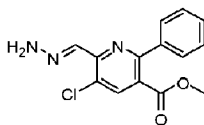
20 Un amestec de 5,6-dicloro-2-fenilnicotinat de metil (54,0 mg, 0,191 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (10 mg, 0,01 mmol), piridină - trivinilboroxin (1:1) (55 mg, 0,23 mmol), și carbonat de potasiu (79 mg, 0,57 mmol) în dioxan (2 mL) și apă (0,5 mL) a fost purtat cu N₂ timp de 5 minute și încălzit la 100°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, spălat cu apă și saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-

25 20% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (37 mg, 71%) ca ulei incolor. LCMS calculat pentru $C_{15}H_{13}ClNO_2$ (M+H)⁺: m/z = 274,1; găsit 274,0.

Etapa 5. 5-Chloro-6-formil-2-fenilnicotinat de metil

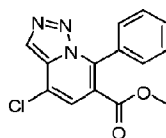
30 La o soluție de 5-chloro-2-fenil-6-vinilnicotinat de metil (254 mg, 0,928 mmol) în THF (4 mL) s-a adăugat periodat de sodiu (0,60 g, 2,8 mmol), urmat de tetroxid de osmiu (4%/H₂O, 60 μL, 0,009 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și filtrat. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat și concentrat. Reziduul a fost utilizat fără purificare. LCMS calculat pentru $C_{14}H_{11}ClNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 276,0; găsit 276,0.

35 **Etapa 6. 5-Chloro-6-(hidrazonometil)-2-fenilnicotinat de metil**



40 La o soluție de 5-chloro-6-formil-2-fenilnicotinat de metil (254 mg, 0,921 mmol) în metanol (120 mmol) s-a adăugat hidrazină (58 μL, 1,8 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 55°C timp de 0,5 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și volatilele au fost evaporate. Reziduul a fost utilizat fără purificare. LCMS calculat pentru $C_{14}H_{13}ClN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 290,1; găsit 290,0.

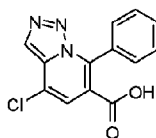
Etapa 7. 1-(4-cloro-7-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă



La o soluție de 5-cloro-6-(hidrazonometil)-2-fenilnicotinat de metil (267 mg, 0,922 mmol) în DCM (6 mL) s-a adăugat diacetat de iodobenzen (440 mg, 1,4 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Volatilele au fost evaporate *in vid* și reziduul a fost purificat prin

cromatografie rapidă (0-25% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (165 mg, 62% timp de 3 etape). LCMS calculat pentru $C_{14}H_{11}ClN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 288,1; găsit 288,0.

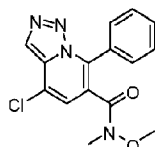
Etapa 8. Acid 4-cloro-7-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilic



La o soluție de 4-cloro-7-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilat de metil (165 mg, 0,574 mmol) în metanol (74 mmol) s-a adăugat 3,0 M hidroxid de sodiu în apă (1,91 mL, 5,74 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Volatilele au fost evaporate *in vid* și reziduul a fost tratat cu 1M HCl, formând un precipitat, care a fost solubilizat prin adăugarea de EtOAc. Soluția a fost diluată cu EtOAc suplimentar și 1M HCl, și straturile au fost separate. Stratul

organic a fost spălat cu saramură, uscat pe $MgSO_4$, filtrat, și concentrat, furnizând un solid alb care a fost utilizat fără purificare. LCMS calculat pentru $C_{13}H_9ClN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 274,0; găsit 274,0.

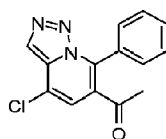
Etapa 9. 4-cloro-N-metoxi-N-metil-7-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă



La o soluție de acid 4-cloro-7-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxilic (157 mg, 0,574 mmol), clorhidrat de N,O-dimetilhidroxilamină (110 mg, 1,1 mmol), și HATU (440 mg, 1,1 mmol) în DMF (4 mL) s-a adăugat N,N-diizopropilamină (0,40 mL, 2,9 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. După diluarea cu EtOAc, amestecul de reacție a fost stins cu apă și extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe $MgSO_4$, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost purificat

prin cromatografie rapidă (0-40% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (127 mg, 70%). LCMS calculat pentru $C_{15}H_{14}ClN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 317,1; găsit 317,1.

Etapa 10. 1-(4-cloro-7-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă



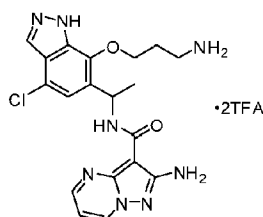
La o soluție de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-7-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă (127 mg, 0,401 mmol) în THF (3 mL) la 0°C s-a adăugat bromură de metilmagneziu (3M/THF, 0,53 mL, 1,6 mmol) în picătură. După agitare timp de 1 oră, reacția a fost stinsă cu 1M HCl și încălzită la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și turnat în $NaHCO_3$ apoasă saturată. Straturile au fost separate și stratul organic a fost uscat pe $MgSO_4$, filtrat, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-25% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (31 mg, 28%)

ca solid alb. LCMS calculat pentru $C_{14}H_{11}ClN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 272,1; găsit 271,9.

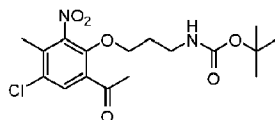
Etapa 11. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Acest compus a fost preparat în conformitate cu procedura descrisă în Exemplul 56, Etapa 9, începând de la 1-(4-cloro-7-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă (pH 2). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,92 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 4H), 7,56 - 7,46 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,91 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS calculat pentru $C_{21}H_{18}ClN_8O$ (M+H)⁺: m/z = 433,1; găsit 433,1.

Exemplul 64. Bis(trifluoroacetat) de 2-amino-N-{1-[7-(3-aminopropoxi)-4-cloro-1H-indazol-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

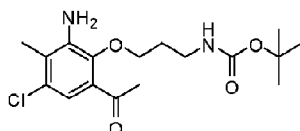


Etapa 1: [3-(6-acetil-4-cloro-3-metil-2-nitrofenoxi)propil]carbamat de *terț*-butil



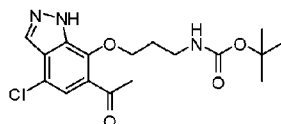
La un amestec de 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-3-nitrofenil)etanonă (0,50 g, 2,2 mmol), (3-hidroxipropil)carbamat de *terț*-butil (0,74 mL, 4,4 mmol), și trifenilfosfină (1,3 g, 4,9 mmol) în tetrahidrofuran (5,0 mL) la 0 °C a fost adăugat în picătură azodicarboxilat de diizopropil (0,86 mL, 4,4 mmol). Baia la 0°C a fost îndepărtată, și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost partiționat între apă și EtOAc. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat. Purificare prin cromatografie pe gel de siliciu (5-40% EtOAc în hexani) a dat compusul din titlu (0,81 g, 97%) ca solid alb. LCMS pentru $C_{17}H_{23}ClN_2NaO_6$ (M+Na)⁺: calculat m/z = 409,1; găsit 409,1.

Etapa 2: [3-(6-acetil-2-amino-4-cloro-3-metilfenoxi)propil]carbamat de *terț*-butil



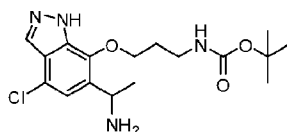
La o soluție de [3-(6-acetil-4-cloro-3-metil-2-nitrofenoxi)propil]carbamat de *terț*-butil (760 mg, 2,0 mmol) în metanol (10,0 mL) și acid acetic (2,4 mL) a fost adăugat zinc (604,7 mg, 9,248 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat rapid timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost filtrat prin celite, și turta de filtru a fost clătită cu MeOH. Filtratul a fost concentrat. Reziduu rezultat a fost dizolvat în EtOAc și spălat cu NaHCO₃ sat. și apoi saramură. Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat pentru a da compusul din titlu (0,75 g, 106%) care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru $C_{17}H_{25}ClN_2NaO_4$ (M+Na)⁺: calculat m/z = 379,1; găsit 379,1.

Etapa 3: 3-[(6-acetil-4-cloro-1H-indazol-7-il)oxi]propil]carbamat de *terț*-butil



La o soluție de [3-(6-acetil-2-amino-4-cloro-3-metilfenoxi)propil]carbamat de *terț*-butil (750,0 mg, 2,1 mmol) în acid acetic (10,0 mL) s-a adăugat în picătură o soluție de nitrit de sodiu (140 mg, 2,1 mmol) în apă (11 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc, și reacția a fost stinsă cu NaHCO₃ sat. până când stratul apos a atins pH 8. Stratul organic a fost îndepărtat, și stratul apos a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate pe Mg₂SO₄, filtrate, și concentrate. Purificare pe coloană cu gel de siliciu utilizând EtOAc/hexan ca eluent a dat compusul din titlu (0,60 g, 78%). LCMS pentru $C_{17}H_{22}ClN_3NaO_4$ (M+Na)⁺: calculat m/z = 390,1; găsit 390,1.

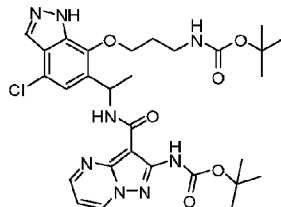
Etapa 4: (3-[(6-(1-aminoetil)-4-cloro-1H-indazol-7-il)oxi]propil]carbamat de *terț*-butil



La o soluție de {3-[(6-acetil-4-cloro-1H-indazol-7-il)oxi]propil}carbamate de *terț*-butil (300 mg, 0,82 mmol) în 2,0 M amoniac în etanol (15 mL, 30. mmol) s-a adăugat tetraizopropoxid de titan (0,72 mL, 2,4 mmol), și amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și apoi la 0°C, și s-a adăugat tetrahidroborat de sodiu (92 mg, 2,4 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 45 min. Amestecul a fost stins cu 1 M NH₄OH (5,0 mL),

filtrat, și solidul a fost spălat cu acetonitril. Volatilele au fost îndepărtate *in vid*. Reziduul rezultat a fost dizolvat în EtOAc și spălat cu apă și saramură, secvențial. Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ și concentrat pentru a da compusul din titlu (0,30 g, 100%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare. LCMS pentru C₁₇H₂₅ClN₄NaO₃ (M+Na)⁺: calculat m/z = 391,2; găsit 391,1.

5 **Etapa 5:** *[3-({[1-(7-{3-[(terț-butoxicarbonil)amino]propoxi}-4-cloro-1H-indazol-6-il)etil]amino}carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]carbamate de terț-butil*



10 La un flacon conținând acid 2-[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (270 mg, 0,98 mmol), (3-{[6-(1-aminoetil)-4-cloro-1H-indazol-7-il]oxi}propil)carbamate de terț-butil (0,30 g, 0,82 mmol) și hexafluorofosfat de *N,N,N,N*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (370 mg, 0,98 mmol) s-a adăugat *N,N*-dimetilformamidă (60 mL). *N,N*-diizopropiletilamina (1,4 mL, 8,2 mmol) a fost adăugată în picătură. După agitare timp de 5 min, amestecul de reacție a fost partiționat între EtOAc și NaHCO₃ saturată. Stratul organic a fost îndepărtat, uscat pe Na₂SO₄, și concentrat. Brutul a fost purificat pe coloană cu gel de siliciu pentru a da compusul din titlu (340 mg, 66%). LCMS pentru C₂₉H₃₇ClN₈NaO₆ (M+Na)⁺: calculat m/z = 651,1; găsit 651,1.

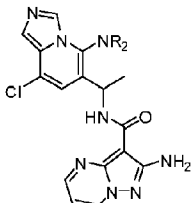
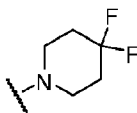
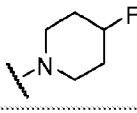
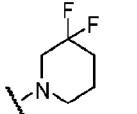
15 **Etapa 6:** *Bis(trifluoroacetat) de 2-amino-N-{1-[7-(3-aminopropoxi)-4-cloro-1H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă*

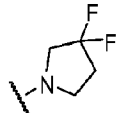
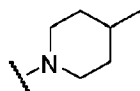
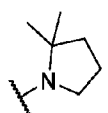
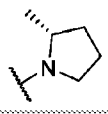
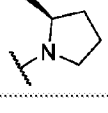
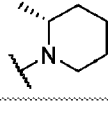
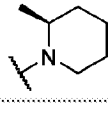
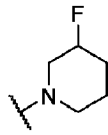
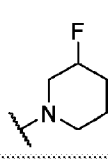
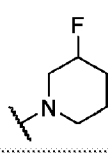
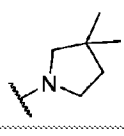
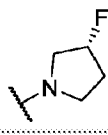
20 O soluție de [3-({[1-(7-{3-[(terț-butoxicarbonil)amino]propoxi}-4-cloro-1H-indazol-6-il)etil]amino}carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]carbamate de terț-butil (76 mg, 0,12 mmol) în acid trifluoroacetic (0,5 mL) și diclorometan (1,0 mL) a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a da compusul din titlu (78 mg, 99%). LCMS pentru C₁₉H₂₂ClN₈O₂ (M+H)⁺: calculat m/z = 429,1; găsit 429,1.

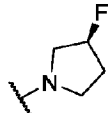
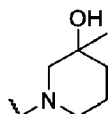
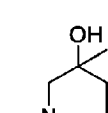
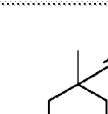
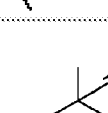
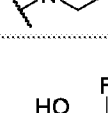
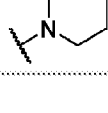
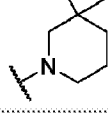
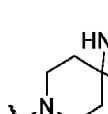
Exemplele 65-80.

25 Următoarele Exemple 65-80 din Tabelul 4 au fost preparate prin metoda din Exemplul 143. Datele RMN pentru compuși reprezentativi din Tabelul 4 sunt furnizate în Tabelul 4a.

Tabelul 4.

			
Nr. ex.	Nume	NR ₂	LCMS [M+H] ⁺
65	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -{1-[8-chloro-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		475,1
66	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -{1-[8-chloro-5-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		457,2
67	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -{1-[8-chloro-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		475,2
68	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -{1-[8-chloro-5-(3,3-		461,2

	difluoropirolidin-1-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă		
69	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă		453,2
70	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(2,2-dimetilpirolidin-1-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă		453,2
71A	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-{8-cloro-5-[(2 <i>R</i>)-2-metilpirolidin-1-il]imidazo[1,5- <i>a</i>]pydin-6-il}etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă		439,2
71B	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-{8-cloro-5-[(2 <i>S</i>)-2-metilpirolidin-1-il]imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il}etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă		439,2
72A	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-[(2 <i>R</i>)-2-metilpiperidin-1-il]imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă		453,2
72B	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-[(2 <i>S</i>)-2-metilpiperidin-1-il]imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă		453,2
73A	2-Amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(3-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă		457,2
73B	2-Amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(3-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă		457,2
73C - 73D	2-Amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(3-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă		457,2
74	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(3,3-dimetilpirolidin-1-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă		453,2
75A	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-{8-cloro-5-[(3 <i>R</i>)-3-fluoropirolidin-1-il]imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il}etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă		443,2
75B	Bis trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-{8-cloro-5-[(3 <i>S</i>)-3-		443,2

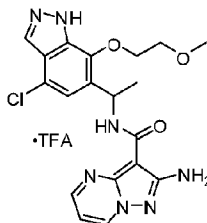
	fluoropirolidin-1-il]imidazo[1,5- <i>a</i>] il}etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă	piridin-6-		
76A	Trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)]imidazo[1,5- <i>a</i>] il}etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă	piridin-6-		469,2
76B	Trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)]imidazo[1,5- <i>a</i>] il}etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă	piridin-6-		469,2
77A	Trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(3-ciano-3-metilpiperidin-1-il)]imidazo[1,5- <i>a</i>] il}etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă	piridin-6-		478,2
77B	Trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(3-ciano-3-metilpiperidin-1-il)]imidazo[1,5- <i>a</i>] il}etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă	piridin-6-		478,2
78A	Trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)piperidin-1-il] il}etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă	imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-		523,2
78B	Trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)piperidin-1-il] il}etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă	imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-		523,2
79	Trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaspiro[4,5]dec-8-il) il}etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă	imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-		510,2
80	Trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -(1-[8-cloro-5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]dec-8-il) il}etil}pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidin-3-carboxamidă	imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-		510,2

Tabelul 4a.

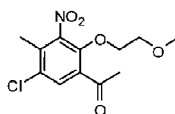
Nr. ex.	Date ¹ H RMN
73B	¹ H RMN (DMSO) δ: 8,90 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,59 - 8,54 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,04 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,40 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,40 (dt, J = 24,6, 6,8 Hz, 1H), 5,02 - 4,75 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 21,2, 10,9 Hz, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,56 - 1,47 (m, 3H), 1,30 - 1,13 (m, 2H)
75A	¹ H RMN (DMSO) δ: 8,91 (dt, J = 6,7, 1,9 Hz, 1H), 8,56 (dt, J = 3,5, 1,7 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H),

Nr. ex.	Date ¹ H RMN
	8,09 (dd, J = 10,3, 6,9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,13 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J = 6,8, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,37 (dt, J = 22,4, 7,0 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 36,4, 13,3 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,54 (m, 2H), 2,42 - 2,23 (m, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

Exemplul 81. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

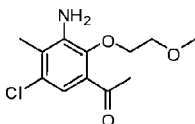


Etapa 1. 1-(5-Cloro-2-(2-metoxietoxi)-4-metil-3-nitrofenil)etanonă



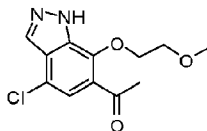
1-Bromo-2-metoxietan (62 μ L, 0,65 mmol) a fost adăugat la un amestec de 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-3-nitrofenil)etanonă (0,10 g, 0,44 mmol, de la Biogene Organics, BG-C1031) și K_2CO_3 (0,12 g, 0,87 mmol) în DMF (1,0 mL). Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 60°C timp de 1,5 ore. S-a adăugat o porțiune suplimentară de 1-bromo-2-metoxietan (62 μ L, 0,65 mmol), și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1,5 zile la 80°C. După răcirea la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc (2 mL) și spălat cu apă (2 $\times$ 2 mL) și apoi saramură (2 mL). Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 , filtrat, și concentrat. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (100% DCM) a dat compusul din titlu ca ulei roșu-portocaliu (0,077 g, 61%). ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (s, 1H), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Etapa 2. 1-(3-Amino-5-cloro-2-(2-metoxietoxi)-4-metilfenil)etanonă



La o soluție de 1-(5-cloro-2-(2-metoxietoxi)-4-metil-3-nitrofenil)etanonă (76 mg, 0,26 mmol) în MeOH (5,2 mL) și acid acetic (AcOH, 1,3 mL) s-a adăugat pulbere de zinc (0,10 g, 1,6 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat rapid timp de 25 min la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite, clătit cu MeOH. Filtratul a fost concentrat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în EtOAc și spălat cu $NaHCO_3$ sat. și apoi saramură. Stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 , filtrat, și concentrat pentru a da compusul din titlu ca solid galben-marou (69,7 mg, >99%). LCMS pentru $C_{12}H_{17}ClNO_3$ (M+H)⁺: calculat m/z = 258,1; găsit 258,0.

Etapa 3. 1-(4-Cloro-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-6-il)etanonă



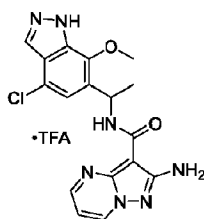
Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu sinteza din Exemplul 1, Etapa 3, substituind 1-(3-amino-5-cloro-2-(2-metoxietoxi)-4-metilfenil)etanonă cu 1-(3-amino-5-cloro-2-etoxi-4-metilfenil)etanonă. LCMS pentru $C_{12}H_{14}ClN_2O_3$ (M+H)⁺: calculat m/z = 269,1; găsit 269,0.

Etapa 4. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

La o soluție de 1-(4-cloro-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-6-il)etanonă (10 mg, 0,037 mmol) și 2-metilpropan-2-sulfonamidă racemică (12 mg, 0,099 mmol) în THF (0,090 mL) s-a adăugat etoxid de titan(IV) (0,02 mL, 0,07 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C într-o fiolă etanșată timp de 7 ore. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la -44°C. S-a adăugat apoi L-Selectride (0,11 mL, 0,11 mmol,

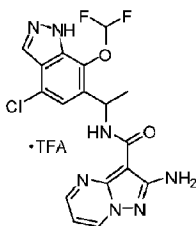
1,0 M în THF) în picătură, și amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei în timp ce s-a agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la 0°C, și s-a adăugat borohidru de sodiu (6 mg, 0,1 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte după ce a ajuns la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost din nou răcit la 0°C, și reacția a fost stinsă cu MeOH (0,1 mL). Amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și diluat cu EtOAc (0,25 mL). S-a adăugat apoi saramură (10 μL), și suspensia rezultată a fost agitată timp de 5 min. Suspensia a fost filtrată prin Celite, și turta filtrată a fost spălată cu EtOAc. Filtratul a fost concentrat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în MeOH (1,1 mL), și s-a adăugat HCl (0,05 mL, 0,2 mmol, 4,0 M în 1,4-dioxan) în picătură în timp ce flaconul de reacție a fost într-o baie cu apă la temperatura camerei. Baia a fost îndepărtată, și după agitare 1 oră la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost concentrat. La un amestec al reziduului rezultat, acid 2-[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (14 mg, 0,050 mmol, de la J&W PharmLab, 68R0546), și hexafluorofosfat de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (21 mg, 0,055 mmol) în DMF s-a adăugat în picătură *N,N*-diizopropiletilamină (0,05 mL, 0,3 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 2 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi partiționat între EtOAc și NaHCO₃ saturată. Stratul organic a fost îndepărtat, filtrat printr-un dop de Na₂SO₄, și concentrat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în DCM (2,3 mL) și TFA (0,2 mL). Amestecul de reacție a fost apoi agitat timp de 1 oră. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH 2, 36-51% MeCN/0,1% TFA (apos) timp de 5 min, 60 mL/min) a dat compusul din titlu ca solid alb (7,7 mg, 38%). ¹H RMN (600 MHz, d₆-DMSO) δ 13,53 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,69 - 5,40 (m, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 3,86 - 3,62 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS pentru C₁₉H₂₀ClN₇NaO₃ (M+Na)⁺: calculat *m/z* = 452,1; găsit 452,1.

Exemplul 82. Trifluoroacetat de 2-amino-*N*-(1-(4-cloro-7-metoxi-1*H*-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă

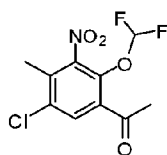


Compusul din titlu a fost sintezat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu sinteza din Exemplul 81, Etapele 2-4, substituind 1-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-nitrofenil)etanona cu 1-[5-cloro-2-(2-metoxietoxi)-4-metil-3-nitrofenil]etanona din Etapa 2. ¹H RMN (600 MHz, d₆-DMSO) δ 13,64 (br s, 1H), 8,91 (dd, *J* = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, *J* = 4,5, 1,7 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,45 (br s, 2H), 5,52 (p evident, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS pentru C₁₇H₁₆ClN₇NaO₂ (M+Na)⁺: calculat *m/z* = 408,1; găsit 408,1.

Exemplul 83. Trifluoroacetat de 2-amino-*N*-(1-(4-cloro-7-(difluorometoxi)-1*H*-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă



Etapa 1. 1-(5-Cloro-2-(difluorometoxi)-4-metil-3-nitrofenil)etanonă



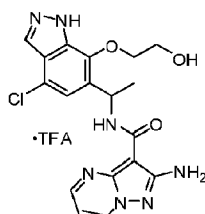
La un amestec de 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-3-nitrofenil)etanonă (50 mg, 0,22 mmol, de la Biogene Organics, BG-C1031) în 1:1 MeCN/H₂O (2,2 mL) la -78°C s-a adăugat KOH (0,24 g, 4,4 mmol) și apoi dietil [bromo(difluoro)metil]fosfonat (80 μL, 0,4 mmol, de la Matrix Scientific, 007430). Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei. După agitare timp de 30 min, amestecul de

reacție a fost răcit la -78°C , și s-a adăugat o porțiune suplimentară de dietil [bromo(difluoro)metil]fosfonat (80 μL , 0,4 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 30 min, timp în care a ajuns la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi extras cu Et_2O ($3 \times 3 \text{ mL}$). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (1-20% EtOAc în hexani) a dat compusul din titlu ca ulei galben deschis (26 mg, 43%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (s, 1H), 6,55 (t, $J = 73,6 \text{ Hz}$, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -81,80.

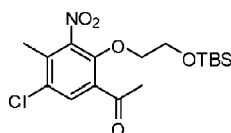
Etapa 2. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(difluorometoxi)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu proceduri experimentale analoage cu Exemplul 81, Etapele 2-4, substituind 1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)-4-metil-3-nitrofenil)etanona cu 1-[5-cloro-2-(2-metoxietoxi)-4-metil-3-nitrofenil]etanona din Etapa 2. LCMS pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: calculat $m/z = 422,1$; găsit 422,1.

Exemplul 84. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(2-hidroxietoxi)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

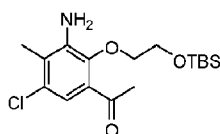


Etapa 1. 1-(2-(2-(terț-butildimetilsililoxi)etoxi)-5-cloro-4-metil-3-nitrofenil)etanonă



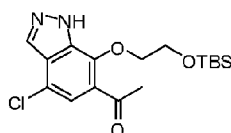
S-a adăugat azodicarboxilat de diizopropil (0,26 mL, 1,3 mmol) în picătură la un amestec de 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-3-nitrofenil)etanonă (0,15 g, 0,65 mmol, de la Biogene Organics, BG-C1031), 2-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]etanol (0,26 mL, 1,3 mmol), și trifenilfosfină (0,39 g, 1,5 mmol) în THF la 0°C . Baia la 0°C a fost îndepărtată, și amestecul de reacție a fost agitat timp de 6 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost partiționat între apă și EtOAc . Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat, și concentrat. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (1-12% EtOAc în hexani) a dat compusul din titlu ca ulei clar (0,17 g, 67%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (s, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 2H), 3,90 - 3,83 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapa 2. 1-(3-Amino-2-(2-(terț-butildimetilsililoxi)etoxi)-5-cloro-4-metilfenil)etanonă

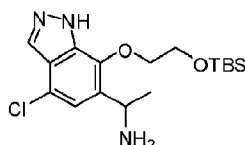


Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu sinteza din Exemplul 81, Etapa 2 substituind 1-(2-(2-(terț-butildimetilsililoxi)etoxi)-5-cloro-4-metil-3-nitrofenil)etanona cu 1-[5-cloro-2-(2-metoxietoxi)-4-metil-3-nitrofenil]etanonă. LCMS pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{ClNO}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: calculat $m/z = 358,2$; găsit 358,1.

Etapa 3. 1-[7-(2-[[terț-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-4-cloro-1H-indazol-6-il]etanonă



La o soluție de 1-(3-amino-2-(2-(terț-butildimetilsililoxi)etoxi)-5-cloro-4-metilfenil)etanonă (0,13 g, 0,37 mmol) în AcOH (3,8 mL) s-a adăugat în picătură o soluție de nitrit de sodiu (26 mg, 0,38 mmol) în H_2O (1,9 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore și apoi concentrat. Uleiul portocaliu rezultat a fost dizolvat în DCM, și soluția organică rezultată a fost spălată cu NaHCO_3 sat. și apoi saramură. Stratul organic a fost uscat pe Mg_2SO_4 , filtrat, și concentrat. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (5-40% EtOAc în hexani [1% DCM]) a dat compusul din titlu ca solid galben oranj (0,070 g, 52%). LCMS pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: calculat $m/z = 369,1$; găsit 369,1.

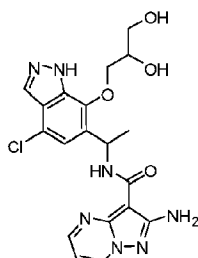
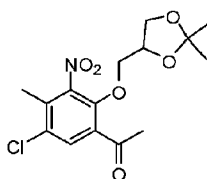
Etapa 4. 1-[7-(2-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)-4-cloro-1H-indazol-6-il] etanamină

Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu sinteza din Exemplul 23, Etapa 2 substituind 1-[7-(2-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)-4-cloro-1H-indazol-6-il]etanona cu 1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă. LCMS pentru $C_{17}H_{26}ClN_2O_2Si$ ($M-NH_2$)⁺: calculat $m/z = 353,1$; găsit 353,1.

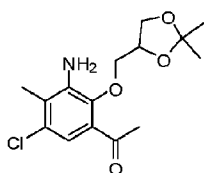
Etapa 5. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(2-hidroxi)etoxi)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

La un amestec de 1-[7-(2-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)-4-cloro-1H-indazol-6-il]etanamină, acid 2-[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (11 mg, 0,039 mmol, de la J&W PharmLab, 68R0546), și hexafluorofosfat de N,N,N',N' -tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (16 mg, 0,043 mmol) în DMF (0,82 mL) s-a adăugat în picătură N,N -diizopropiletilamină (30 μ L, 0,1 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi

partiționat între EtOAc și $NaHCO_3$ saturat. Stratul organic a fost îndepărtat, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat, și concentrat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în MeOH (2,2 mL), și s-a adăugat HCl conc. (0,15 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și apoi concentrat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în DCM (1,8 mL) și TFA (0,2 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră și apoi concentrat. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH 2, 26-46% MeCN/0,1% TFA (apos) timp de 5 min, 60 mL/min) a dat compusul din titlu ca solid alb la arămiu (6,7 mg). LCMS pentru $C_{18}H_{19}ClN_7O_3$ ($M+H$)⁺: calculat $m/z = 416,1$; găsit 416,0.

Exemplul 85. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(2,3-dihidroxi)propoxi)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă**Etapa 1. 1-(S-Cloro-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metil-3-nitrofenil) etanonă**

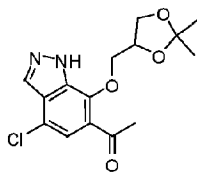
Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu sinteza din Exemplul 84, Etapa 1 substituind 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanolul cu 2-{[terț-butil(dimetil)silil]oxi}etanol. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1H), 4,38 (evidente p, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 4,02 - 3,88 (m, 2H), 3,78 (dd, $J = 8,6, 5,9$ Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 3H). LCMS pentru $C_{15}H_{19}ClNO_6$ ($M+H$)⁺: calculat $m/z = 344,1$; găsit 344,0.

Etapa 2. 1-(3-Amino-5-cloro-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metilfenil) etanonă

Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu sinteza din Exemplul 81, Etapa 2 substituind 1-(5-cloro-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-

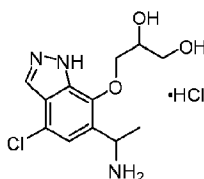
metil-3-nitrofenil]etanona cu 1-[5-cloro-2-(2-metoxietoxi)-4-metil-3-nitrofenil]etanonă. LCMS pentru $C_{15}H_{20}ClNaO_4$ ($M+Na$)⁺: calculat m/z = 336,1; găsit 336,0.

Etapa 3. 1-(4-Cloro-7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-1H-indazol-6-il) etanonă



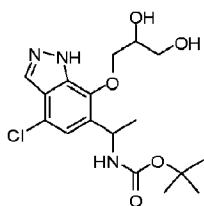
Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu sinteza din Exemplul 84, Etapa 3 substituind 1-(3-amino-5-cloro-2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-4-metilfenil]etanona cu 1-[3-amino-2-(2-[[*terț-butil*(dimetil)silil]oxi)etoxi)-5-cloro-4-metilfenil]etanonă. LCMS pentru $C_{15}H_{18}ClN_2O_4$ ($M+H$)⁺: calculat m/z = 325,1; găsit 325,0.

Etapa 4. Clorhidrat de 3-(6-(1-aminoetil)-4-cloro-1H-indazol-7-iloxi)propan-1,2-diol



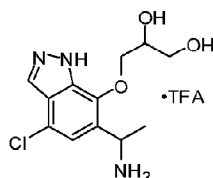
La o soluție de 1-(4-cloro-7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-1H-indazol-6-il)etanonă (61 mg, 0,19 mmol) în 2,0 M NH_3 în EtOH (3,5 mL, 7,0 mmol) s-a adăugat izopropoxid de titan(IV) (0,16 mL, 0,55 mmol), și amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și apoi la 0°C. S-a adăugat $NaBH_4$ (21 mg, 0,55 mmol), și amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 30 min. Reacția a fost stinsă cu 1 M NH_4OH (1 mL) și diluată cu MeCN. Suspensia rezultată a fost agitată la temperatura camerei timp de 5 min. Amestecul a fost apoi filtrat prin Celite, și turta filtrată a fost spălată cu MeCN. Volatilele au fost îndepărtate *in vacuo*. Reziduul rezultat a fost dizolvat în acetonă (0,60 mL), și s-a adăugat 1,0 M HCl (0,18 mL, 0,18 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. S-a adăugat o porțiune suplimentară de 1,0 M HCl (0,18 mL, 0,18 mmol), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în 4,0 M HCl în 1,4-dioxan (4 mL, 20 mmol) în timp ce flaconul de reacție a fost într-o baie cu apă la temperatura camerei. S-a adăugat H_2O (14 μ L, 0,75 mmol), și după îndepărtarea băii cu apă, amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 45 min. S-a adăugat MeOH (1 mL, 20 mmol), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat, și produsul a fost utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS pentru $C_{12}H_{16}ClN_3NaO_3$ ($M+Na$)⁺: calculat m/z = 308,1; găsit 308,0.

Etapa 5. 1-(4-cloro-7-(2,3-dihidroxipropoxi)-1H-indazol-6-il)etilcarbammat de *terț-butil*



S-a adăugat trietilamină (50 μ L, 0,36 mmol) la un amestec de clorhidrat de 3-(6-(1-aminoetil)-4-cloro-1H-indazol-7-iloxi)propan-1,2-diol (0,061 g, 0,19 mmol) și dicarbonat de di-*terț-butil* (64 μ L, 0,28 mmol) în 1,4-dioxan (1,2 mL)/ H_2O (58 μ L). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1,5 ore. S-a adăugat DCM (1,0 mL, 16 mmol), și amestecul de reacție a fost agitat timp de încă 2 ore suplimentare. S-au adăugat o porțiune adițională de dicarbonat de di-*terț-butil* (64 μ L, 0,28 mmol) și trietilamină (50 μ L, 0,36 mmol), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (1-15% MeOH în DCM) a dat compusul din titlu (25 mg). LCMS pentru $C_{17}H_{24}ClN_3NaO_5$ ($M+Na$)⁺: calculat m/z = 408,1; găsit 408,0.

Etapa 6. Trifluoroacetat de 3-(6-(1-aminoetil)-4-cloro-1H-indazol-7-iloxi)propan-1,2-diol

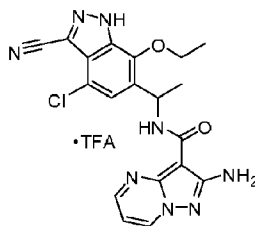


1-(4-Cloro-7-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1H-indazol-6-il)etilcarbamatul de *terț*-butil (12,5 mg, 0,0324 mmol) a fost dizolvat în DCM (2,0 mL) și TFA (0,2 mL). După agitare la temperatura camerei timp de 1 oră, amestecul de reacție a fost apoi concentrat pentru a da compusul din titlu. Produsul a fost
5 utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS pentru $C_{12}H_{16}ClN_3NaO_3$ ($M+Na$)⁺: calculat m/z = 308,1; găsit 308,0.

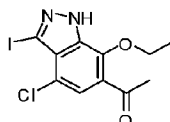
Etapa 7. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-7-(2,3-dihidroxiopropoxi)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

La un amestec de trifluoroacetat de 3-(6-(1-aminoetil)-4-cloro-1H-indazol-7-iloxi)propan-1,2-
10 diol (0,0130 g, 0,0324 mmol), acid 2-[(*terț*-butoxicarbonil) amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (12 mg, 0,043 mmol), și hexafluorofosfat de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (18 mg, 0,047 mmol) în DMF (0,9 mL) s-a adăugat în picătură *N,N*-diizopropiletilamină (40 μL, 0,2 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 1 oră la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi
15 partiționat între EtOAc și NaHCO₃ saturat. Stratul organic a fost îndepărtat, filtrat printr-un dop de Na₂SO₄, și concentrat. Reziduul rezultat a fost dizolvat în DCM (2 mL) și TFA (0,2 mL). Amestecul de reacție a fost apoi agitat timp de 1 oră și apoi concentrat. Purificarea prin HPLC preparativă pe o coloană C-18 (pH 2, 25-45% MeCN/0,1% TFA (apos) timp de 5 min, 60 mL/min) a dat compusul din titlu ca un
solid alb (4 mg). LCMS pentru $C_{19}H_{20}ClN_7NaO_4$ ($M+Na$)⁺: calculat m/z = 468,1; găsit 468,1.

Exemplul 86. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-3-ciano-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

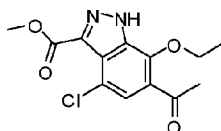


Etapa 1. 1-(4-cloro-7-etoxi-3-iodo-1H-indazol-6-il)etanonă

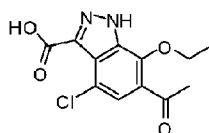


La o soluție 1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etanonă (0,266 g, 1,11 mmol, din Exemplul 1, Etapa 3) în DMF (5 mL) s-a adăugat *N*-iodosuccinimidă (0,29 g, 1,3 mmol). După agitare peste noapte la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu NaHCO₃ sat. și extrasă cu EtOAc. Stratul
25 organic a fost spălat cu tiosulfat de sodiu saturat, uscat pe Na₂SO₄, și concentrat *in vacuo*. Produsul brut a fost trecut printr-un dop de gel de siliciu eluând cu 1:1 DCM/EtOAc. Filtratul a fost concentrat, preluat într-un amestec de DCM și hexani, și concentrat pentru a da compusul din titlu ca solid arămiu (0,175 g, 43%). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7,32 (s, 1H), 4,24 (br s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS pentru $C_{11}H_{11}ClIN_2O_2$ ($M+H$)⁺: calculat m/z = 365,0; găsit 364,8.

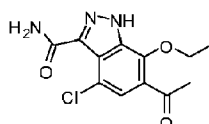
Etapa 2. 6-Acetil-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-3-carboxilat de metil



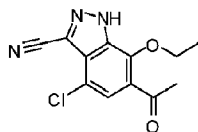
Un amestec de 1-(4-cloro-7-etoxi-3-iodo-1H-indazol-6-il)etanonă (50 mg, 0,14 mmol) și trietilamină (53 μL, 0,38 mmol) în 4:1 DMF/MeOH (2,5 mL) a fost degazat cu N₂ timp de 5 minute. S-a
40 adăugat [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan (6 mg, 0,007 mmol), și monoxidul de carbon a fost barbotat prin amestecul de reacție timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 90°C într-o fiolă etanșată peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (1-40% EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu ca solid maro. LCMS pentru $C_{13}H_{14}ClN_2O_4$ ($M+H$)⁺: calculat m/z = 297,1; găsit 297,0.

Etapa 3. Acid 6-acetil-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-3-carboxilic

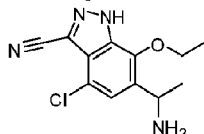
O soluție de 6-acetil-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-3-carboxilat de metil (53 mg, 0,18 mmol) într-un amestec de THF (1,8 mL), MeOH (1,8 mL), și 1,0 M NaOH (1,8 mL, 1,8 mmol) a fost încălzită la 65°C timp de 4 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost concentrat la aproximativ jumătate și apoi diluat cu EtOAc. S-a adăugat 1M HCl și straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat, furnizând compusul din titlu ca solid aramiu (39 mg, 77%). LCMS pentru C₁₂H₁₂ClN₂O₄ (M+H)⁺: calculat m/z = 283,0; găsit 283,1.

Etapa 4. 6-Acetil-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-3-carboxamidă

La un amestec de acid 6-acetil-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-3-carboxilic (39 mg, 0,14 mmol), NH₄Cl (16 mg, 0,30 mmol), și hexafluorofosfat de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (0,10 g, 0,28 mmol) în DMF (1,7 mL) s-a adăugat N,N-diizopropiletilamină (0,12 mL, 0,69 mmol) la temperatura camerei. După agitare 1,5 ore, amestecul de reacție a fost partiționat între EtOAc și NaHCO₃ saturată. Straturile au fost separate, și stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat pentru a da un solid maro. Acest produs brut a fost utilizat fără purificare (s-a presupus randament teoretic). LCMS pentru C₁₂H₁₃ClN₃O₃ (M+H)⁺: calculat m/z = 282,1; găsit 281,9.

Etapa 5. 6-Acetil-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-3-carbonitril

La o suspensie de 6-acetil-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-3-carboxamidă (0,039 g, 0,14 mmol) în DCM (3,9 mL) la 0°C s-a adăugat trietilamină (58 μL, 0,42 mmol). S-a adăugat apoi în picătură trifluoroanhidrida metansulfonică în DCM (0,42 mL, 0,42 mmol, 1,0 M). După ce adăugarea a fost completă, amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Eprubeta de reacție a fost plasată într-o baie cu apă la temperatura camerei, și reacția a fost stinsă cu NaHCO₃ saturată. Stratul organic a fost îndepărtat, și stratul apos a fost extras cu DCM (2x). Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (15-50% EtOAc/hexani) a dat compusul din titlu ca un solid maro deschis (6,7 mg, 18%). LCMS pentru C₁₂H₁₁ClN₃O₂ (M+H)⁺: calculat m/z = 264,1; găsit 264,0.

Etapa 6. 6-(1-Aminoetil)-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-3-carbonitril

Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu sinteza din Exemplul 23, Etapa 2 substituind 6-acetil-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-3-carbonitrilul cu 1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etanonă. LCMS pentru C₁₂H₁₁ClN₃O (M-NH₂)⁺: calculat m/z = 248,1; găsit 248,0.

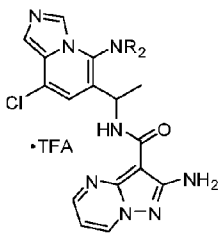
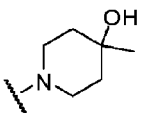
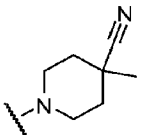
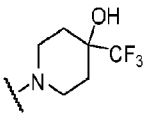
Etapa 7. Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(4-cloro-3-ciano-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Compusul din titlu a fost sintetizat în conformitate cu o procedură experimentală analoagă cu sinteza din Exemplul 85, Etapa 7 substituind 6-(1-aminoetil)-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-3-carbonitrilul cu trifluoroacetatul de 3-(6-(1-aminoetil)-4-cloro-1H-indazol-7-iloxi)propan-1,2-diol. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 5,82 - 5,51 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,43 - 4,20 (m, 1H), 1,60 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,55 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS pentru C₁₉H₁₈ClN₈O₂ (M+H)⁺: calculat m/z = 425,1; găsit 425,1.

Exemplele 87-89.

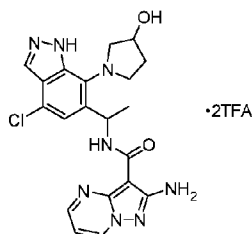
Următoarele Exemple 87-89 din Tabelul 5 au fost preparate prin metoda din Exemplul 143.

Tabelul 5.

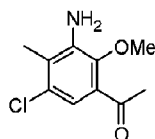
			
Nr. ex.	Nume	NR ₂	LCMS [M+H] ⁺
87	Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		469,1
88	Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-5-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		478,2
89	Trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-5-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		523,1

Exemplele 90A-90B. Bis(trifluoroacetat) de 2-amino-N-{1-[4-cloro-7-(3-hidroxi-pirolidin-1-il)-2H-indazol-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

5



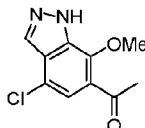
Etapa 1. 1-(3-Amino-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)etanonă



10 O soluție de 1-(5-cloro-2-metoxi-4-metil-3-nitrofenil)etanonă (15,0 g, 61,6 mmol) [Oakwood, 019298] în metanol (1,20 L) și acid acetic (310 mL) a fost tratată cu zinc (24,2 g, 369 mmol) și agitată la 20°C timp de 15 min. Amestecul de reacție a fost decantat pentru a lăsa în spate zincul. Soluția a fost concentrată la un solid maro deschis care a fost azeotropat cu toluen (2x). Solidul a fost diluat cu metanol și solidul insolubil alb a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat, rediluat cu acetat de etil, și spălat cu apă și

15 saramură. Stratul organic a fost separat, uscat cu sulfat de magneziu, filtrat, și concentrat pentru a da produsul dorit (13,3 g, 101%) ca solid maro care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C₁₀H₁₃ClNO₂ (M+H)⁺: m/z = 214,1; Găsit: 214,1.

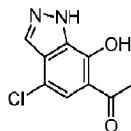
Etapa 2. 1-(4-Cloro-7-metoxi-1H-indazol-6-il)etanonă



20

O soluție de 1-(3-amino-5-cloro-2-metoxi-4-metilfenil)etanonă (13,2 g, 61,6 mmol) în acid acetic (300 mL) a fost tratată cu nitrit de amil (9,1 mL, 68 mmol) în picătură și agitată la 110°C timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul rezultat a fost azeotropat cu toluen (2×). Solidul brut a fost diluat cu dietil eter și amestecul eterogen a fost filtrat pentru a da produsul dorit (9,95 g, 72%) ca un solid portocaliu-marou care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru $C_{10}H_{10}ClN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 225,0; Găsit: 225,1.

Etapa 3. 1-(4-Cloro-7-hidroxi-1H-indazol-6-il)etanonă



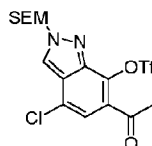
O soluție de 1-(4-cloro-7-metoxi-1H-indazol-6-il)etanonă (11,4 g, 50,6 mmol) în acid bromhidric (57,2 mL, 506 mmol) într-un balon cu fund rotund echipat cu un condensator a fost agitată la 80°C timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu gheață și diluat cu apă. Solidul care a precipitat a fost filtrat și spălat cu apă pentru a da produsul dorit (9,21 g, 87%) ca solid marou care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru $C_9H_8ClN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 211,0; Găsit: 211,0.

Etapa 4. Trifluorometansulfonat de 6-acetil-4-cloro-1H-indazol-7-il



O soluție de 1-(4-cloro-7-hidroxi-1H-indazol-6-il)etanonă (1,00 g, 4,75 mmol) în tetrahidrofuran (40,0 mL) a fost tratată cu trietilamină (2,3 mL, 17 mmol), răcită la -78°C, tratată cu o soluție de 1,0 M trifluoroanhidridă metansulfonică în diclorometan (10,0 mL), și agitată la -78°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și spălat cu bicarbonat de sodiu saturat. Stratul organic a fost separat, uscat cu sulfat de magneziu, filtrat, și concentrat pentru a da un ulei negru. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 20%) a dat produsul dorit (912 mg, 56%) ca solid marou. LCMS pentru $C_{10}H_7ClF_3N_2O_4S$ (M+H)⁺: m/z = 343,0; Găsit: 342,9.

Etapa 5. Trifluorometansulfonat de 6-acetil-4-cloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-7-il



O soluție agitată de trifluorometansulfonat de 6-acetil-4-cloro-1H-indazol-7-il (0,8940 g, 2,609 mmol) și N-ciclohexil-N-metil-ciclohexamină (1,00 mL, 4,70 mmol) în tetrahidrofuran (25,5 mL) la -78°C a fost tratată cu clorură de [(β-(trimetilsilil)etoxi]metil (0,785 mL, 4,44 mmol) în picătură. Amestecul de reacție a fost încălzit încet la temperatura camerei și a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, stins cu apă (100 mL), și extras cu acetat de etil (100 mL). Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură (40 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat pentru a da un ulei galben. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând dietil eter în hexani (0% - 30%) a dat doi izomeri separați. Al doilea maxim care a eluat a fost produsul dorit (594 mg, 48%). LCMS pentru $C_{16}H_{20}ClF_3N_2O_5SSiNa$ (M+Na)⁺: m/z = 495,0; Găsit: 495,0.

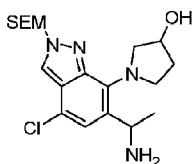
Etapa 6. 1-(4-Cloro-7-(3-hidroxipirolidin-1-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-6-il)etanonă



O suspensie agitată de trifluorometansulfonat de 6-acetil-4-cloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-7-il (0,0687 g, 0,145 mmol) și bicarbonat de sodiu (0,0488 g, 0,581 mmol) în acetonitril (0,578 mL) a fost tratată cu o soluție de 3-pirolidinol (0,0316 g, 0,363 mmol) în acetonitril (1,02 mL). Suspensia a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 2 ore și la 50°C timp de 15 min. Amestecul de reacție a fost turnat într-o soluție saturată de bicarbonat de sodiu (15 mL) și extras cu acetat de etil (30 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da un reziduu galben. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat

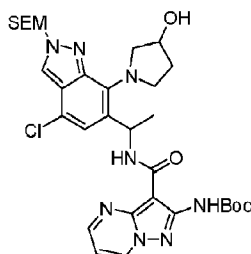
de etil în hexani (0% - 80%) a dat produsul dorit (56 mg, 94%) ca spumă galben verzuie. LCMS pentru $C_{19}H_{29}ClN_3O_3Si$ (M+H)⁺: m/z = 410,2; Găsit: 410,1.

Etapa 7. 1-(6-(1-Aminoetil)-4-cloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-7-il)pirolidin-3-ol



O soluție de 1-(4-cloro-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-6-il)etanonă (56,4 mg, 0,138 mmol) în 2,0 M amoniac în etanol (2,92 mL, 5,83 mmol) a fost tratată cu tetraizopropoxid de titan (102 μL, 0,344 mmol) și încălzită într-o eprubetă etanșată la 60°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, tratat cu tetrahidroborat de sodiu (13,0 mg, 0,344 mmol), agitat la 0°C timp de 30 minute, și la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost stins cu câteva picături de apă, filtrat pe Celite, și Celitele au fost spălate cu acetonitril. Filtratul a fost concentrat la un reziduu, diluat cu bicarbonat de sodiu saturat, și extras cu diclorometan (2 × 20 mL). Extractele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate pentru a da produsul dorit (55 mg, 96%) ca spumă arămie care a fost utilizată fără purificare suplimentară. LCMS pentru $C_{19}H_{32}ClN_4O_2Si$ (M+H)⁺: m/z = 411,2; Găsit: 411,2.

Etapa 8. [3-([1-(4-cloro-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-6-il)etil]amino]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]carbamate de terț-butil



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, Etapa 6, utilizând 1-(6-(1-aminoetil)-4-cloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-7-il)pirolidin-3-ol ca materie primă. LCMS pentru $C_{31}H_{44}ClN_8O_5Si$ (M+H)⁺: m/z = 671,3; Găsit: 671,3.

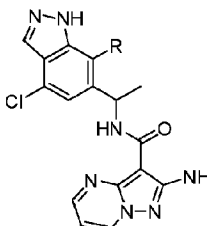
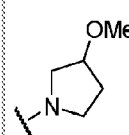
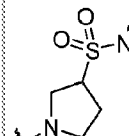
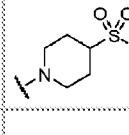
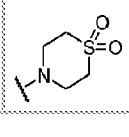
Etapa 9. Bis(trifluoroacetat) de 2-amino-N-[1-[4-cloro-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2H-indazol-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

O soluție de [3-([1-(4-cloro-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-6-il)etil]amino]carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]carbamate de terț-butil (21,3 mg, 0,0317 mmol) în 4,0 M acid clorhidric în dioxan (1,0 mL) și metanol (0,5 mL) a fost agitată timp de 2 ore. Volatilele au fost evaporate și reziduu brut a fost purificat prin LCMS preparativă (coloană C18 XBridge, eluând cu un gradient de acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic, la debitul de 60 mL/min) pentru a da două seturi de diastereoizomeri cu fiecare set conținând amestecuri de enantiomeri. Primul maxim care a eluat (Exemplul 90A, 5,5 mg, 26%) și al doilea maxim care a eluat (Exemplul 90B, 6,1 mg, 29%) au fost ambele solide albe. Exemplul 90A: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,22 (s, 1H), 8,89 (dd, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,74-5,56 (m, 1H), 4,63 - 4,44 (m, 1H), 3,36 - 3,24 (m, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 3,05 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 3H). LCMS pentru $C_{20}H_{22}ClN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 441,2; Găsit: 441,1. **Exemplul 90B:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,22 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 8,78 - 8,64 (m, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 6,6, 4,6 Hz, 1H), 5,78-5,59 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,31 - 3,18 (m, 1H), 3,11 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS pentru $C_{20}H_{22}ClN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 441,2; Găsit: 441,1.

Exemplele 91-94.

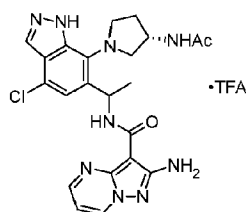
Următoarele Exemple 91-94 din Tabelul 6 au fost sintetizate în conformitate cu procedura din Exemplele 90A-90B. Datele RMN pentru compușii din Tabelul 6 sunt furnizate în Tabelul 6a.

Tabelul 6.

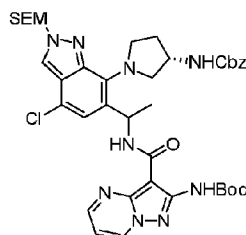
			
Nr. ex.	Nume	R	LCMS
91	Bis(trifluoroacetat) de 2-amino-N-{1-[4-cloro-7-(3-metoxipirolidin-1-il)-2H-indazol-6-il]etil} pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		pentru $C_{21}H_{24}ClN_8O_2$ (M+H) ⁺ : m/z = 455,2; Găsit: 455,1
92	2-Amino-N-[1-(4-cloro-7-{3-[(metilamino)sulfonyl]pirolidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		pentru $C_{21}H_{25}ClN_9O_3S$ (M+H) ⁺ : m/z = 518,1; Găsit: 518,2
93	2-Amino-N-[1-(4-cloro-7-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]piperidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		pentru $C_{23}H_{29}ClN_9O_3S$ (M+H) ⁺ : m/z = 546,2; Găsit: 546,3
94	Trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[4-cloro-7-(1,1-dioxidotiromofolin-4-il)-2H-indazol-6-il]etil} pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		pentru $C_{20}H_{22}ClN_8O_3S$ (M+H) ⁺ : m/z = 489,1; Găsit: 489,1

Tabelul 6a.

Nr. ex.	Date ¹ H RMN
91	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,05 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,78-5,48 (m, 1H), 4,35 - 4,11 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,21 - 3,07 (m, 2H), 2,32 - 2,18 (m, 1H), 2,14 - 1,92 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
92	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,22 (s, 0,5H), 8,90 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,68 - 8,47 (m, 1H), 8,29 - 8,03 (m, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,04 - 6,90 (m, 1H), 6,53 - 6,30 (m, 2H), 5,85 - 5,66 (m, 0,5H), 5,66 - 5,51 (m, 0,5H), 4,33 - 4,12 (m, 1H), 3,78 - 3,54 (m, 1H), 3,56 - 3,35 (m, 2H), 3,24 - 3,10 (m, 0,5H), 2,67 (s, 3H), 2,42 - 2,25 (m, 2H), 1,62 - 1,39 (m, 3H).
93	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,34 (s, 1H), 9,08 - 8,71 (m, 1H), 8,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,34 - 7,93 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 6,6, 4,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,76 - 5,54 (m, 1H), 3,60 - 3,46 (m, 1H), 3,46 - 3,34 (m, 2H), 3,21 - 3,04 (m, 1H), 2,90 (s, 6H), 2,15 - 1,81 (m, 4H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
94	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,49 (s, 0,5H), 8,90 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,83 - 5,60 (m, 1H), 4,05 - 3,86 (m, 2H), 3,85 - 3,52 (m, 2H), 3,49 - 3,22 (m, 5H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Exemplul 95. Trifluoroacetat de N-(1-{7-[(3S)-3-(Acetilamino)pirolidin-1-il]-4-cloro-2H-indazol-6-il}etil)-2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

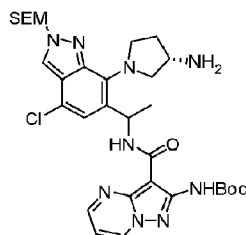
5 **Etapa 1.** **[(3S)-1-(6-{1-[(2-{(terț-butoxicarbonil)amino}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}carbonil)amino]etil)-4-cloro-2-{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-2H-indazol-7-il) pirolidin-3-il]carbamat de benzil**



10 Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplele 90A-90B, Etapele 1-8, utilizând (3S)-pirolidin-3-ilcarbamatul de benzil din Etapa 6 în loc de 3-pirolidinol. LCMS pentru $C_{39}H_{51}ClN_9O_6Si$ (M+H)⁺: m/z = 804,3; Găsit: 804,5.

Etapa 2. [3-({1-(7-[(3S)-3-aminopirolidin-1-il]-4-cloro-2-{2-(trimetilsilil)etoxi} metil}-2H-indazol-6-il)etil}amino]carbonil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamat de terț-butil

15



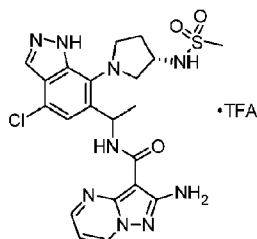
O soluție de [(3S)-1-(6-{1-[(2-{(terț-butoxicarbonil)amino}pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-il}carbonil)amino]etil)-4-cloro-2-{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-2H-indazol-7-il) pirolidin-3-il]carbamat de benzil (0,101 g, 0,126 mmol) în metanol (3,0 mL) a fost degazată cu azot, tratată cu 30 mg de 10% Pd pe carbon (tip Degussa), și hidrogenată cu un balon de hidrogen timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe un cartus fritat de unică folosință, clătit cu metanol, și concentrat pentru a da produsul dorit (77,8 mg, 92%) ca solid arămiu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru $C_{31}H_{45}ClN_9O_4Si$ (M+H)⁺: m/z = 670,3; Găsit: 670,5.

Etapa 3. Trifluoroacetat de N-(1-{7-[(3S)-3-(acetilamino)pirolidin-1-il]-4-cloro-2H-indazol-6-il}etil)-2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

O soluție de [3-({1-(7-[(3S)-3-aminopirolidin-1-il]-4-cloro-2-{2-(trimetilsilil)etoxi} metil}-2H-indazol-6-il)etil}amino]carbonil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamat de terț-butil (38,9 mg, 0,0580 mmol) în diclorometan (1,1 mL) la 0°C a fost tratată cu trietilamină (0,0243 mL, 0,174 mmol) urmată de adăugarea în picătură a 0,2 M anhidridă acetică în DMF (0,377 mL, 0,0754 mmol). Baia cu gheață a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (20 mL) și extras cu acetat de etil (30 mL). Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da intermediarul acetat care încă a conținut grupările de protecție SEM și Boc. Acest intermediar a fost dizolvat în metanol (0,5 mL), tratat cu 4,0 M acid clorhidric în dioxan (1,0 mL, 4,0 mmol), și agitat timp de 1 oră la temperatura camerei și încălzit la 60°C timp de 15 min. Volatilele au fost evaporate pentru a da un reziduu brut care a fost purificat prin LCMS preparativă (coloană C18 XBridge, eluând cu un gradient de acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic, la debit de 60 mL/min) pentru a da două maxime. Al doilea maxim care a eluat a fost produsul dorit (3 mg, 42%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,31 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,29 - 7,99 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 5,76-5,63 (m, 1H), 4,64 - 4,46 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 3,10 - 2,94 (m, 1H), 2,41 - 2,27 (m,

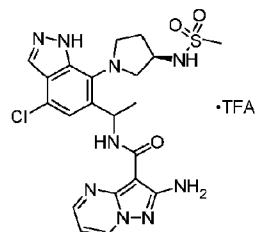
1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS pentru $C_{22}H_{25}ClN_9O_2$ (M+H)⁺: $m/z = 482,2$; Găsit: 482,1.

Exemplul 96A. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-{(3S)-3-[(metilsulfonil) amino]pirolidin-1-il)-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

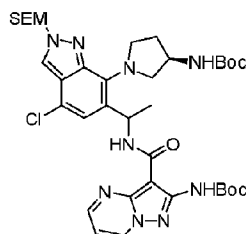


Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 95, Etapa 3, utilizând 0,2 M clorură de metansulfonil în DMF în loc de 0,2 M anhidridă acetică în DMF. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,28 (s, 1H), 8,89 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,79-5,59 (m, 1H), 4,38 - 4,14 (m, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,14 - 1,94 (m, 1H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS pentru $C_{21}H_{25}ClN_9O_3S$ (M+H)⁺: $m/z = 518,1$; Găsit: 518,1.

Exemplul 96B. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-{(3R)-3-[(metilsulfonil) amino]pirolidin-1-il)-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

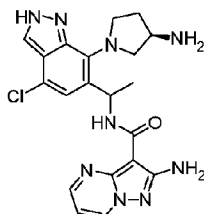


Etapă 1. [(3R)-1-(6-{1-[(2-{[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]carbonil)amino]etil}-4-cloro-2-f[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2H-indazol-7-il)pirolidin-3-il]carbamat de terț-butil



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplele 90A-90B, Etapele 1-8, utilizând (3R)-pirolidin-3-ilcarbamate de terț-butil din Etapa 6 în loc de 3-pirolidinol. LCMS pentru $C_{36}H_{53}ClN_9O_6Si$ (M+H)⁺: $m/z = 770,4$; Găsit: 770,5.

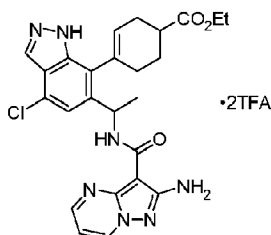
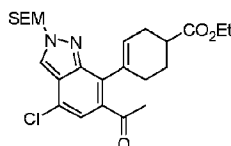
Etapă 2. 2-Amino-N-(1-(7-{(3R)-3-aminopirolidin-1-il}-4-cloro-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă



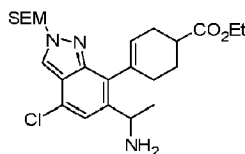
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 90A, Etapa 9, utilizând [(3R)-1-(6-{1-[(2-{[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]carbonil)amino]etil}-4-cloro-2-{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-2H-indazol-7-il)pirolidin-3-il]carbamate de terț-butil ca materie primă. LCMS pentru $C_{20}H_{23}ClN_9O$ (M+H)⁺: $m/z = 440,2$; Găsit: 440,2.

Etapă 3. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-[(3R)-3-[(metilsulfonil)amino]pirolidin-1-il]-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

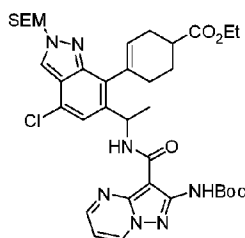
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 95, Etapa 3, utilizând 2-amino-N-(1-{7-[(3R)-3-aminopirolidin-1-il]-4-cloro-2H-indazol-6-il} etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă și 0,2 M clorură de metansulfonil în DMF în loc de 0,2 M anhidridă acetică în DMF. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,30 (s, 1H), 8,90 (dd, *J* = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,26 - 7,97 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 5,84-5,54 (m, 1H), 4,43 - 4,09 (m, 1H), 3,76 - 3,55 (m, 1H), 3,20 - 3,01 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,43 - 2,29 (m, 1H), 2,16 - 1,87 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS pentru C₂₁H₂₅ClN₉O₃S (M+H)⁺: *m/z* = 518,1; Găsit: 518,3.

Exemplul 97. Bis trifluoroacetat de 4-[6-(1-[(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino)etil]-4-cloro-2H-indazol-7-il]ciclohex-3-enă-1-carboxilat de etil**Etapă 1. 4-(6-Acetil-4-cloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-7-il) ciclohex-3-ene-1-carboxilat de etil**

O soluție de trifluorometansulfonat de 6-acetil-4-cloro-2-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2H-indazol-7-il (Exemplele 90A-90B, Etapa 5, 0,0950 g, 0,201 mmol) în toluen (0,712 mL) a fost adăugată la o soluție de bicarbonat de sodiu (0,0321 g, 0,382 mmol) în apă (0,475 mL, 26,4 mmol), urmată de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enă-1-carboxilat de etil (0,0732 g, 0,261 mmol) și amestecul a fost barbotat cu azot timp de 5 min. S-a adăugat tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (0,012 g, 0,010 mmol), barbotat cu azot timp de alte 5 min, și s-a încălzit la 80°C timp de 4,5 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în soluție saturată de bicarbonat de sodiu (20 mL) și extras cu acetat de etil (30 mL). Extractul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da o gumă maro. Purificarea prin cromatografie rapidă pe coloană utilizând acetat de etil în hexani (0% - 30%) a dat produsul dorit (78,8 mg, 82%) ca ulei incolor. LCMS pentru C₂₄H₃₄ClN₂O₄Si (M+H)⁺: *m/z* = 477,2; Găsit: 477,1.

Etapă 2. 4-(6-(1-Aminoetil)-4-cloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-7-il) ciclohex-3-enă-1-carboxilat de etil

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, Etapa 5, utilizând 4-(6-acetil-4-cloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-7-il) ciclohex-3-enă-1-carboxilat de etil ca materie primă. LCMS pentru C₂₄H₃₇ClN₃O₃Si (M+H)⁺: *m/z* = 478,2; Găsit: 478,2.

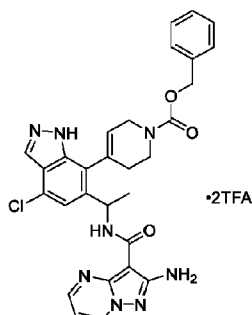
Etapă 3. 4-(6-[1-[(2-[(Terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) carbonil]amino]etil]-4-cloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-7-il) ciclohex-3-enă-1-carboxilat de etil

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 1, Etapa 6, utilizând 4-(6-(1-aminoetil)-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2H-indazol-7-il)ciclohex-3-enă-1-carboxilat de etil ca materie primă. LCMS pentru $C_{36}H_{49}ClN_7O_6Si$ (M+H)⁺: m/z = 738,3; Găsit: 738,3.

Etapa 4. Bis(trifluoroacetat de 4-[6-(1-{[2-(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) carbonil]amino}etil)-4-cloro-2H-indazol-7-il]ciclohex-3-enă-1-carboxilat de etil

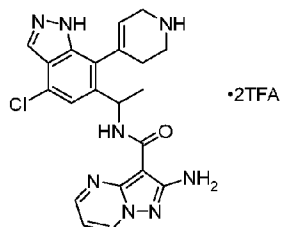
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplele 90A-90B, Etapa 9, utilizând 4-(6-{1-[(2-{[2-(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-il) carbonil]amino}etil)-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2H-indazol-7-il) ciclohex-3-enă-1-carboxilat de etil ca materie primă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,25 (s, 1H), 8,90 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,99 - 5,58 (m, 1H), 5,44 - 5,01 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,75 - 2,56 (m, 1H), 2,19 - 1,96 (m, 2H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS pentru $C_{25}H_{27}ClN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 508,2; Găsit: 508,2.

Exemplul 98. Bis(trifluoroacetat de 4-[6-(1-{[2-(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) carbonil]amino}etil)-4-cloro-2H-indazol-7-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilat de benzil



Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 97, utilizând 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilat de benzil ca materie primă. LCMS pentru $C_{29}H_{28}ClN_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 571,2; Găsit: 571,2.

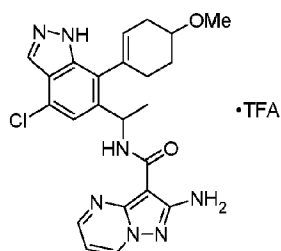
Exemplul 99. Bis(trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[4-cloro-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-indazol-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă



O soluție de trifluoroacetat de 4-[6-(1-{[2-(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) carbonil]amino}etil)-4-cloro-2H-indazol-7-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilat de benzil (Exemplul 98, 20,1 mg, 0,0293 mmol) în metanol (2,5 mL) a fost tratată cu 1,0 M acid clorhidric în apă (0,0734 mL, 0,0734 mmol), degazată cu azot, și tratată cu 20,1 mg de 10% Pd/C (Degussa tip), și hidrogenată cu un balon de hidrogen timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe un cartus fritt de unică folosință, clătit cu metanol, și concentrat pentru a da un reziduu brut. Purificarea prin LCMS preparativă (coloană C18 XBridge, eluând cu un gradient de acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic, la debitul de 60 mL/min) a dat produsul dorit (3 mg, 10%) ca solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,39 - 13,10 (m, 1H), 8,92 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,6, 4,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 6,12 - 5,71 (m, 1H), 5,49 - 5,09 (m, 1H), 4,01 - 3,61 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS pentru $C_{21}H_{22}ClN_8O$ (M+H)⁺: m/z = 437,2; Găsit: 437,1.

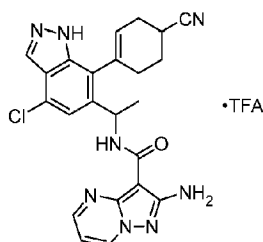
Exemplul 100. Trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[4-cloro-7-(4-metoxiciclohex-1-en-1-il)-2H-indazol-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

118



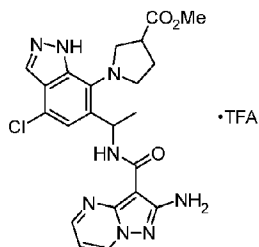
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 97, utilizând 2-(4-metoxiciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ca materie primă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,24 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 - 7,92 (m, 2H), 7,36 - 7,05 (m, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,83 - 5,56 (m, 1H), 5,48 - 5,09 (m, 1H), 3,89 - 3,64 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,21 - 1,97 (m, 2H), 1,96 - 1,56 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS pentru C₂₃H₂₅ClN₇O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 466,2; Găsit: 466,2.

Exemplul 101. Trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[4-cloro-7-(4-cianociclohex-1-en-1-il)-2H-indazol-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

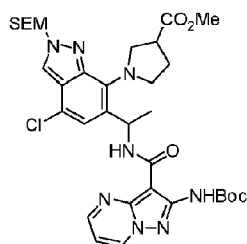


Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 97, utilizând 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enă-1-carbonitril ca materie primă. LCMS pentru C₂₃H₂₂ClN₈O (M+H)⁺: *m/z* = 466,2; Găsit: 461,1.

Exemplul 102. 1-[6-(1-[(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino)etil) -4-cloro-2H-indazol-7-il]pirolidin-3-carboxilat de metil



Etapă 1. 1-(6-{1-[(2-[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) carbonil]amino}etil)-4-cloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-7-il) pirolidin-3-carboxilat de metil



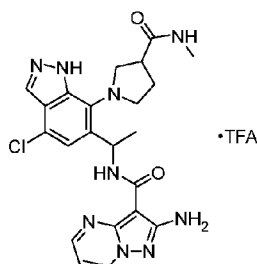
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplele 90A-90B, Etapele 1-8, utilizând clorhidrat de pirolidin-3-carboxilat de metil în Etapa 6 în loc de 3-pirolidinol. LCMS pentru C₃₃H₄₆ClN₈O₆Si (M+H)⁺: *m/z* = 713,3; Găsit: 713,4.

Etapă 2. Trifluoroacetat de 1-[6-(1-[(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) carbonil]amino)etil)-4-cloro-2H-indazol-7-il]pirolidin-3-carboxilat de metil

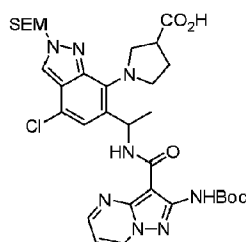
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplele 90A-90B, Etapa 9, utilizând 1-(6-{1-[(2-[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-il) carbonil]amino}etil)-4-cloro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-7-il) pirolidin-3-carboxilat de metil ca materie primă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,34 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,34 - 7,93 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 1H), 6,41 (br s, 1H), 5,71 - 5,46 (m, 1H),

3,49 - 3,30 (m, 2H), 3,27 - 3,08 (m, 2H), 2,39 - 2,22 (m, 2H), 1,61 - 1,37 (m, 3H). LCMS pentru $C_{22}H_{24}ClN_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 483,2; Găsiă: 483,2.

Exemplele 103A-103B. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-{3-[(metilamino)carbonil]pirolidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (izomerii 1-2)



Etapa 1. Acid 1-(6-{1-[(2-{[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}carbonil)amino]etil}-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2H-indazol-7-il)pirolidin-3-carboxilic

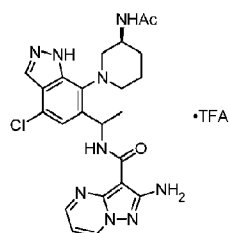


O soluție de 1-(6-{1-[(2-{[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}carbonil)amino]etil}-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2H-indazol-7-il)pirolidin-3-carboxilic de metil (Exemplul 102, Etapa 1, 71,8 mg, 0,101 mmol) în tetrahidrofuran (0,50 mL) și metanol (0,50 mL) a fost tratată cu 2,0 M hidroxid de litiu în apă (0,151 mL, 0,302 mmol) și agitată timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, diluat cu apă (5 mL) și 1,0 M acid clorhidric în apă (0,453 mL, 0,453 mmol) în picătură până când pH-ul a fost acid, și extras cu acetat de etil (25 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da produsul dorit (65,4 mg, 93%) ca solid arămiu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru $C_{32}H_{44}ClN_8O_6Si$ (M+H)⁺: m/z = 699,3; Găsit: 699,4.

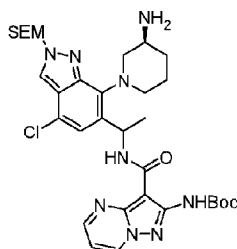
Etapa 2. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-{3-[(metilamino)carbonil]pirolidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

O soluție de acid 1-(6-{1-[(2-{[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}carbonil)amino]etil}-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2H-indazol-7-il)pirolidin-3-carboxilic (32,5 mg, 0,0465 mmol) în N,N-dimetilformamidă (0,50 mL, 6,46 mmol) a fost tratată cu 2,0 M metilamină în THF (69,7 μL, 0,139 mmol) urmată de N,N-diizopropiletilamină (32,4 μL, 0,186 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat pentru câteva minute, tratat cu hexafluorofosfat de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfoniu (28,8 mg, 0,0651 mmol), și agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (10 mL) și soluție saturată de bicarbonat de sodiu (10 mL) și extras cu acetat de etil (30 mL). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da intermediarul acetat care încă a conținut grupările de protecție SEM și Boc. Acest intermediar a fost dizolvat în metanol (0,50 mL), tratat cu 4,0 M acid clorhidric în dioxan (1,0 mL, 4,0 mmol), și agitat timp de 2 ore. Volatilele au fost evaporate pentru a da un reziduu brut care a fost purificat prin LCMS preparativă (coloană C18 XBridge, eluând cu un gradient de acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic, la debitul de 60 mL/min) pentru a da două seturi de diastereoizomeri cu fiecare set conținând amestecuri de enantiomeri. Primul maxim care a eluat (Exemplul 103A, 6 mg, 22%) și al doilea maxim care a eluat (Exemplul 103B, 7,3 mg, 26%) au fost ambele solide albe. Exemplul 103A: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,89 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,40 - 8,26 (m, 1H), 8,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,45 (br s, 2H), 5,77 - 5,50 (m, 1H), 3,39 - 3,20 (m, 4H), 3,15 - 2,99 (m, 1H), 2,69 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,39 - 2,24 (m, 1H), 2,18 - 1,94 (m, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS pentru $C_{22}H_{25}ClN_9O_2$ (M+H)⁺: m/z = 482,2; Găsit: 482,3. Exemplul 103B: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 6,5, 4,6 Hz, 1H), 6,44 (br s, 1H), 5,64 (dd, J = 7,4 Hz, 1H), 3,41 - 3,23 (m, 6H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 2,70 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,44 - 2,27 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 1H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS pentru $C_{22}H_{25}ClN_9O_2$ (M+H)⁺: m/z = 482,2; Găsit: 482,3.

Exemplul 104. Trifluoroacetat de N-(1-(7-((S)-3-acetamidopiperidin-1-il)-4-cloro-1H-indazol-6-il)etil)-2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă



5 **Etapa 1. [3-({[1-(7-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-2H-indazol-6-il)etil]amino}carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]carbamate de terț-butil**

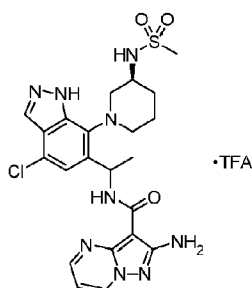


10 Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 95, Etapele 1-2 utilizând (3S)-piperidin-3-ilcarbamate de benzil. LCMS pentru $C_{32}H_{47}ClN_9O_4Si$ (M+H)⁺: m/z = 684,3; Găsit: 684,5.

Etapa 2. Trifluoroacetat de N-(1-(7-((S)-3-acetamidopiperidin-1-il)-4-cloro-1H-indazol-6-il)etil)-2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

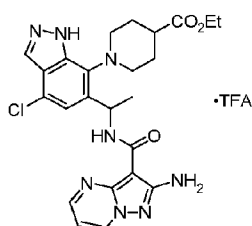
15 Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 95, Etapa 3 utilizând [3-({[1-(7-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-2H-indazol-6-il)etil]amino}carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]carbamate de terț-butil ca materie primă. LCMS pentru $C_{23}H_{27}ClN_9O_2$ (M+H)⁺: m/z = 496,2; Găsit: 496,3.

Exemplul 105. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-((3S)-3-[(metilsulfonil) amino]piperidin-1-il)-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

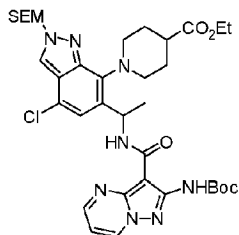


25 Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 95, Etapa 3, utilizând [3-({[1-(7-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-2H-indazol-6-il)etil]amino}carbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]carbamate de terț-butil și 0,2 M clorură de metansulfonil în DMF în loc de 0,2 M anhidridă acetică în DMF. LCMS pentru $C_{22}H_{27}ClN_9O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 532,2; Găsit: 532,3.

Exemplul 106. Trifluoroacetat de 1-[6-(1-[(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) carbonil]amino)etil]-4-cloro-2H-indazol-7-il]piperidin-4-carboxilat de etil



30 **Etapa 1. 1-(6-{1-[(2-[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il] carbonil)amino]etil}-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-indazol-7-il] piperidin-4-carboxilat de etil**

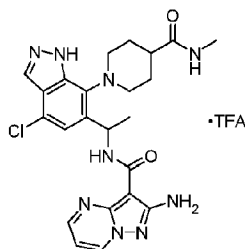


Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplele 90A-90B, Etapele 1-8, utilizând piperidin-4-carboxilatul de etil din Etapa 6 în loc de 3-pirolidinol. LCMS pentru $C_{35}H_{50}ClN_8O_6Si$ (M+H)⁺: m/z = 741,3; Găsit: 741,5.

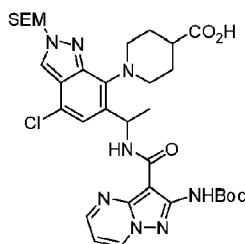
Etapa 2. Trifluoroacetat de 1-[6-(1-[(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) carbonil]amino)etil]-4-cloro-2H-indazol-7-il]piperidin-4-carboxilat de etil

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplele 90A-90B, etapa 9, utilizând 1-(6-{1-[(2-[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-il) carbonil]amino}etil)-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2H-indazol-7-il) piperidin-4-carboxilat de etil ca materie primă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,38 (s, 1H), 8,90 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,23 - 8,00 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 6,7, 4,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,79 - 5,58 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,59 - 3,43 (m, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 2,70 - 2,54 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS pentru $C_{24}H_{28}ClN_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 511,2; Găsit: 511,3.

Exemplul 107. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-{4-[(metilamino) carbonil]piperidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă



Etapa 1. Acid 1-(6-{1-[(2-[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) carbonil]amino}etil)-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2H-indazol-7-il) piperidin-4-carboxilic

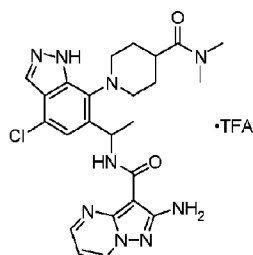


Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplele 103A-103B, Etapa 1, utilizând 1-(6-{1-[(2-[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-il) carbonil]amino}etil)-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2H-indazol-7-il) piperidin-4-carboxilatul de etil ca materie primă. LCMS pentru $C_{33}H_{46}ClN_8O_6Si$ (M+H)⁺: m/z = 713,3; Găsit: 713,4.

Etapa 2. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-{4-[(metilamino) carbonil] piperidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplele 103A-103B, Etapa 2, utilizând acidul 1-(6-{1-[(2-[(terț-butoxicarbonil)amino] pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) carbonil]amino}etil)-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2H-indazol-7-il)piperidin-4-carboxilic ca materie primă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,41 (br s, 0,5H), 8,90 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,23 - 8,01 (m, 2H), 7,77 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,81 - 5,63 (m, 1H), 3,61 - 3,44 (m, 1H), 3,38 - 3,22 (m, 1H), 3,16 - 2,98 (m, 1H), 2,90 - 2,73 (m, 1H), 2,60 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,44 - 2,28 (m, 2H), 1,98 - 1,67 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS pentru $C_{23}H_{27}ClN_9O_2$ (M+H)⁺: m/z = 496,2; Găsit: 496,3.

Exemplul 108. Trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(4-cloro-7-{4-[(dimetilamino) carbonil]piperidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

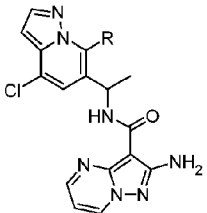
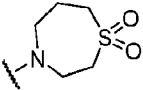
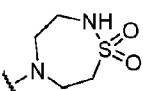
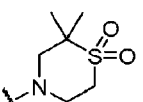


Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplele 103A-103B utilizând acidul 1-(6-{1-[(2-{(terț-butoxicarbonil)amino}pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-il}carbonil)amino]etil}-4-cloro-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-2H-indazol-7-il) piperidin-4-carboxilic și 2,0 M dimetilamină în THF în loc de 2,0 M metilamină în THF. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,38 (s, 0,5H), 8,89 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,23 - 8,02 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,81 - 5,57 (m, 1H), 3,65 - 3,47 (m, 1H), 3,46 - 3,31 (m, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 4H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,01 - 1,63 (m, 4H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS pentru C₂₄H₂₉ClN₉O₂ (M+H)⁺: m/z = 510,2; Găsit: 510,3.

Exemple 109-111.

Următoarele Exemple 109-111 din Tabelul 7 au fost sintetizate în conformitate cu procedura din Exemplul 56. Datele RMN pentru compușii din Tabelul 7 sunt furnizate în Tabelul 7a.

Tabelul 7.

			
Nr. ex.	Nume	R	LCMS
109	Trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[4-cloro-7-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)pirazolo[1,5-a] piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă		pentru C ₂₁ H ₂₄ ClN ₈ O ₃ S (M+H) ⁺ : m/z = 503,1; Găsit: 503,2
110	Trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[4-cloro-7-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)pirazolo[1,5-a] piridin-6-il]etil}pirazol[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă		pentru C ₂₀ H ₂₃ ClN ₉ O ₃ S(M+H) ⁺ m/z = 504,1; Găsit: 504,3
111	Trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[4-cloro-7-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiomorfolin-4-il) pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil} pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		pentru C ₂₂ H ₂₆ ClN ₈ O ₃ S(M+H) ⁺ : m/z = 517,2; Găsit: 517,1

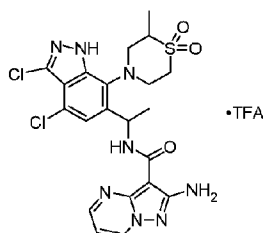
Tabelul 7a.

Ex. nr.	Date ¹ H RMN
109	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,65 - 8,50 (m, 1H), 8,24 - 7,96 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,08 - 6,90 (m, 1H), 6,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,39 (br s, 2H), 5,95 - 5,56 (m, 1H), 4,00 - 3,67 (m, 3H), 3,66 - 3,40 (m, 3H), 3,16 - 3,02 (m, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 0,5H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
110	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,71 - 8,43 (m, 1H), 8,18 - 8,04 (m, 2H), 7,76 - 7,64 (m, 0,5H), 7,64 - 7,55 (m, 0,5H), 7,44 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,6, 4,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,90 - 5,68 (m, 1H), 3,48 - 3,26 (m, 3H), 3,25 - 3,04 (m, 2H), 1,52 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

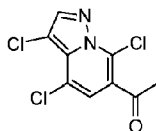
Ex. nr.	Date ¹ H RMN
111	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,12 - 8,75 (m, 1H), 8,65 - 8,45 (m, 1H), 8,25 - 8,01 (m, 2H), 7,53 (s, 0,66H), 7,43 (s, 0,33H), 7,08 - 6,94 (m, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,97 - 5,79 (m, 0,66H), 5,78 - 5,58 (m, 0,33H), 4,41 - 4,26 (m, 0,33H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,14 - 3,96 (m, 0,66H), 3,81 - 3,55 (m, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 3,08 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,64 (s, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 3H), 1,21 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).

Exemplele 112A-112B. Trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[3,4-dicloro-7-(2-metil-1,1-dioxidotiormofolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (izomerii 1-2)

5

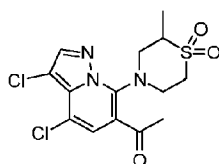


Etapa 1. 1-(3,4,7-Tricloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă



O soluție de 1-(3,4,7-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (Exemplul 56, Etapa 7, 38,0 mg, 0,166 mmol) în N,N-dimetilformamidă (1,14 mL) a fost tratată cu N-clorosuccinimidă (33,2 mg, 0,249 mmol) și agitată la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (15 mL) și soluție saturată de bicarbonat de sodiu (15 mL) și extras cu acetat de etil (30 mL). Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da produsul dorit (46,6 mg, >100%) ca solid galben care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C₉H₆Cl₃N₂O (M+H)⁺: m/z = 263,0, 264,9; Găsit: 263,0, 264,9.

Etapa 2. 1-[3,4-Dicloro-7-(2-metil-1,1-dioxidotiormofolin-4-il)pirazolo[1,5-a] piridin-6-il]etanonă



Un amestec de 1-(3,4,7-tricloropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (16,0 mg, 0,0607 mmol), clorhidrat de 2-metil-1,1-dioximorfolină (28,2 mg, 0,152 mmol), și N,N-diizopropiletilamină (52,9 μL, 0,304 mmol) a fost încălzit la 140°C la microunde timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil (30 mL), spălat cu apă (20 mL) și saramură (10 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a da produsul dorit (25,6 mg, >100%) ca solid maro care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS pentru C₁₄H₁₆Cl₂N₃O₃S (M+H)⁺: m/z = 376,0, 378,0; Găsit: 376,0, 378,0.

Etapa 3. Trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[3,4-dicloro-7-(2-metil-1,1-dioxidotiormofolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

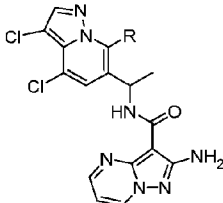
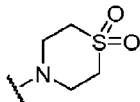
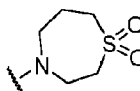
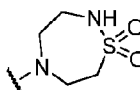
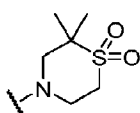
Compusul dorit a fost preparat în conformitate cu procedura din Exemplul 56, Etapa 9, utilizând 1-[3,4-dicloro-7-(2-metil-1,1-dioxidotiormofolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etanona ca materie primă. Amestecul de reacție brut a fost evaporat și reziduul brut a fost purificat prin LCMS preparativă (coloană C18 XBridge, eluând cu un gradient de acetonitril în apă cu 0,1% acid trifluoroacetic, la debitul de 60 mL/min) pentru a da două seturi de diastereoizomeri cu fiecare set conținând amestecuri de enantiomeri. Primul maxim care a eluat (Exemplul 112A, 4,3 mg, 11%) și al doilea maxim care a eluat (Exemplul 112B, 3,9 mg, 10%) au fost ambele solide albe. Exemplul 112A: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,06 - 8,75 (m, 1H), 8,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,17 - 7,99 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 6,7, 4,6 Hz, 1H), 6,50 (s, 0,66H), 6,42 (s, 1,33H), 5,80 - 5,58 (m, 1H), 4,34 - 4,13 (m, 1H), 4,06 - 3,89 (m, 0,5H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,72 - 3,59 (m, 1H), 3,59 - 3,38 (m, 2H), 1,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H). LCMS pentru C₂₁H₂₃Cl₂N₈O₃S (M+H)⁺: m/z =

537,1; Găsit: 537,1. **Exemplul 112B:** ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (dd, $J = 6,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,62 - 8,49 (m, 1H), 8,31 - 8,21 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,53 (s, 0,75H), 7,47 (s, 0,25H), 7,00 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 6,50 (s, 0,5H), 6,41 (s, 1,5H), 5,77 - 5,60 (m, 0,75H), 5,58 - 5,42 (m, 0,25H), 4,26 - 4,15 (m, 0,25H), 4,15 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 2,5H), 3,47 - 3,38 (m, 0,5H), 3,22 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,54 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,47 (d, $J = 6,2$ Hz, 0,5H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 2,5H). LCMS pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ (M+H) $^+$: m/z = 537,1; Găsit: 537,1.

Exemplele 113-116.

Următoarele Exemple 113-116 din Tabelul 8 au fost sintetizate în conformitate cu procedura din Exemplele 112A-112B. Datele RMN pentru compușii din Tabelul 8 sunt furnizate în Tabelul 8a.

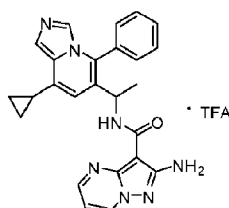
Tabelul 8.

			
Nr. ex.	Nume	R	LCMS
113	Trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[3,4-dicloro-7-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ (M+H) $^+$: m/z = 523,1; Găsit: 523,2
114	Trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[3,4-dicloro-7-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ (M+H) $^+$: m/z = 537,1; Găsit: 537,1
115	Trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[3,4-dicloro-7-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$ (M+H) $^+$: m/z = 538,1; Găsit: 538,1
116	Trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[3,4-dicloro-7-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiormofolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă		pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ (M+H) $^+$: m/z = 551,1; Găsit: 551,1

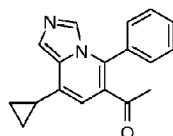
Tabelul 8a.

Nr. ex.	Date ^1H RMN
113	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,6, 4,6$ Hz, 1H), 6,40 (br s, 2H), 5,88 - 5,47 (m, 1H), 4,26 - 3,97 (m, 2H), 1,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).
114	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,65 - 8,50 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 - 8,02 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,08 - 6,93 (m, 1H), 6,40 (br s, 2H), 5,86 - 5,55 (m, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 0,5H), 3,83 - 3,62 (m, 2H), 3,62 - 3,40 (m, 3H), 3,19 - 3,02 (m, 0,5H), 2,41 - 2,22 (m, 0,5H), 2,19 - 1,99 (m, 3H), 1,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).
115	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,65 - 8,51 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 - 8,03 (m, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 0,66H), 7,63 - 7,54 (m, 0,33H), 7,49 (s, 1H), 7,10 - 6,93 (m, 1H), 6,50 (s, 0,5H), 6,39 (s, 2H), 5,87 - 5,63 (m, 1H), 4,08 - 3,91 (m, 1H), 3,89 - 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,47 (m, 1H), 3,21 - 3,07 (m, 2H), 1,58 - 1,42 (m, 3H).
116	^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,08 - 8,76 (m, 1H), 8,64 - 8,47 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,57 (s, 0,75H), 7,46 (s, 0,25H), 7,07 - 6,94 (m, 1H), 6,52 (s, 0,5H), 6,41 (s, 2H), 5,92 - 5,73 (m, 0,75H), 5,71 - 5,53 (m, 0,25H), 4,31 - 4,19 (m, 0,33H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 0,66H), 3,82 - 3,58 (m, 2H), 3,10 (d, $J = 12,4$ Hz, 0,75H), 1,66 (s, 1H), 1,62 (s, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 3H), 1,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 3H).

Exemplul 117. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-ciclopropil-5-fenilimidazo [1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



5 Etapa 1. 1-(8-Ciclopropil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă

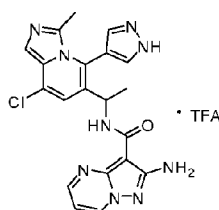


Un amestec degazat de 1-(8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (30 mg, 0,11 mmol, din Exemplul 27, Etapa 7), acid ciclopropilboronic (14 mg, 0,17 mmol, Aldrich), Cs₂CO₃ (180 mg, 0,55 mmol) și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (6,4 mg, 0,0055 mmol) în 1,4-dioxan (1,2 mL) și apă (0,30 mL) a fost încălzit la 80°C timp de 1 oră. S-au adăugat suplimentar tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (13 mg, 0,011 mmol) și acid ciclopropilboronic (28 mg, 0,33 mmol). Amestecul a fost degazat, etanșat și încălzit la 80°C peste noapte. S-au adăugat suplimentar acid ciclopropilboronic (19 mg, 0,22 mmol), Cs₂CO₃ (72 mg, 0,22 mmol) și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (13 mg, 0,011 mmol). Amestecul a fost din nou degazat și încălzit la 100°C timp de 3 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost partiționat între EtOAc și apă. Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 10). Randament: 15 mg, 57%. LCMS calculat pentru C₁₈H₁₇N₂O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 277,1; găsit 277,1.

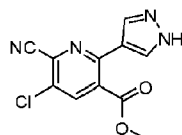
Etapa 2. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-ciclopropil-5-fenilimidazo[1,5-a] piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 1-(8-ciclopropil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (15 mg, 0,054 mmol), au fost urmate Etapele 11 și 12 din Exemplul 26 pentru a da compusul din titlu. Randament: 5,2 mg. LCMS calculat pentru C₂₅H₂₄N₇O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 438,2; găsit 438,2. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,93 (dd, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,53 (m, 4H), 7,02 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,40 (br s, 2H), 4,81 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,24 (tt, J = 8,4, 5,2 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,16 - 1,01 (m, 2H), 1,01 - 0,91 (m, 1H), 0,91 - 0,79 (m, 1H).

Exemplul 118. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-[8-cloro-3-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



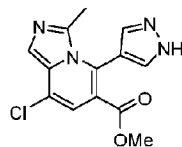
Etapa 1. 5-Cloro-6-ciano-2-(1H-pirazol-4-il)nicotinat de metil



La o soluție de 2,5-dicloro-6-cianonicotinat de metil (0,80 g, 3,5 mmol, Exemplul 26, Etapa 3), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilat de *tert*-butil (2,0 g, 6,9 mmol, Aldrich), și fluorură de cesiu (1,6 g, 10 mmol) în apă (6,08 mL) și 1,4-dioxan (15,8 mL) s-a adăugat clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (0,14 g, 0,21 mmol). Amestecul a fost degazat prin stropirea soluției cu azot timp de 10 minute. Reacția a fost încălzită până la 80°C timp de 2 ore și 20 minute. După răcire la temperatura camerei, s-a adăugat NaHCO₃ saturată, și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractul organic a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie

rapidă (0-50% EtOAc în hexani). Randament: 0,76 g, 90%. LCMS calculat pentru $C_{11}H_8ClN_4O_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 263,0$; găsit 263,0.

Etapa 2. 8-Cloro-3-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilat de metil



O soluție degazată de 5-cloro-6-ciano-2-(1H-pirazol-4-il)nicotinat de metil (0,79 g, 2,7 mmol) în MeOH (44. mL) a fost tratată cu nichel Raney® 2800 (0,030 mL dintr-o suspensie în apă). Amestecul a fost agitat sub 1 atm de H_2 (furnizat cu un balon) timp de 2 ore. O porțiune suplimentară de nichel Raney® 2800 (0,030 mL) a fost adăugată, și amestecul agitat sub o atmosferă de H_2 timp de 2 ore suplimentare. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite® și filtrul ajutător a fost spălat cu MeOH. Filtratul a fost concentrat. Produsul brut a fost dizolvat în DMF (6,0 mL), și s-au adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (1,2 mL, 6,8 mmol) și anhidridă acetică (0,28 mL, 3,0 mmol). După 30 minute, reacția a fost stinsă prin adăugarea de soluție saturată de $NaHCO_3$, și amestecul apos a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă și saramură, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate pentru a da produsul brut ca solid. Solidul brut a fost suspendat în clorură de fosforil (5,0 mL, 54 mmol) și agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost turnat încet pe gheață zdrobită, apoi tratat cu K_2CO_3 solid pentru a obține pH = 10. Amestecul apos a fost extras cu trei porții de DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-5% MeOH în DCM). Randament: 0,40 g, 51%. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{12}ClN_4O_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 291,0$; găsit 291,0.

Etapa 3. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-{1-[8-cloro-3-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 8-cloro-3-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilatul de metil, au fost urmate Etapele 8-12 din Exemplul 26 pentru a da compusul din titlu. LCMS calculat pentru $C_{20}H_{19}ClN_9O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 436,1$; găsit 436,2. 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,92 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 4,5, 1,5$ Hz, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 4,73 (p, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Exemplele 119-121.

Exemplele 119-121 din Tabelul 9 au fost preparate prin metoda din Exemplul 118. Datele RMN pentru compușii din Tabelul 9 sunt furnizate în Tabelul 9a.

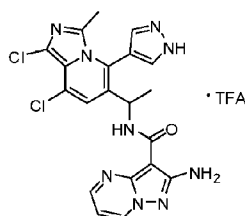
Tabelul 9.

Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
119	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -{1-[8-cloro-3-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{21}H_{21}ClN_9O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 450,1$; găsit: 450,1
120	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -[1-(8-cloro-3-metil-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{22}H_{20}ClN_8O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 447,1$; găsit: 447,1
121	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -[1-(8-cloro-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{23}H_{21}ClN_7O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 446,2$; găsit: 446,1

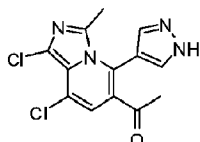
Tabelul 9a.

Nr. ex.	¹ H RMN
119	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8,92 (dd, <i>J</i> = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 0,5H), 8,09 (s, 0,5H), 8,03 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (s, 0,5H), 7,75 (s, 0,5H), 7,33 (s, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 6,7, 4,6 Hz, 1H), 4,76 (p, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 1,5H), 3,98 (s, 1,5H), 2,08 (s, 3H), 1,41 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
120	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,05 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 0,5H), 8,95 - 8,90 (m, 1H), 8,85 (dd, <i>J</i> = 4,9, 1,3 Hz, 1H), 8,83 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 0,5H), 8,56 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (dt, <i>J</i> = 8,1, 1,9 Hz, 0,5H), 8,12 (dt, <i>J</i> = 7,8, 1,8 Hz, 0,5H), 8,05 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 0,5H), 8,05 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 0,5H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 7,8, 5,0 Hz, 0,5H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 7,7, 4,9 Hz, 0,5H), 7,42 (s, 0,5H), 7,42 (s, 0,5H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,49 (p, <i>J</i> = 7,3, 6,7 Hz, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1,5H), 1,41 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1,5H).
121	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8,91 (dd, <i>J</i> = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,59 (p, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul 122. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-{1-[1,8-dicloro-3-metil-5-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



Etapă 1. 1-[1,8-Dicloro-3-metil-5-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il] etanonă

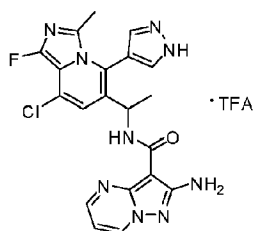


1-[8-Cloro-3-metil-5-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etanona a fost preparată prin tratarea produsului din Exemplul 118, Etapa 2 cu metodele din Exemplul 26, Etapele 8 până la 10 pentru a furniza 1-[8-cloro-3-metil-5-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etanonă. La o soluție de 1-[8-cloro-3-metil-5-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etanonă (15,0 mg, 0,0546 mmol) în DMF (0,20 mL) s-a adăugat *N*-clorosuccinimidă (8,7 mg, 0,066 mmol) în DMF (0,20 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 22 ore. S-a adăugat NaHCO₃ saturată, și amestecul a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 5,6 mg, 33%. LCMS calculat pentru C₁₃H₁₁Cl₂N₄O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 309,0; găsit 309,1.

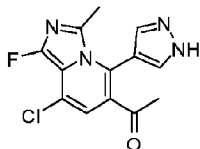
Etapă 2. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-{1-[1,8-dicloro-3-metil-5-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 1-[1,8-dicloro-3-metil-5-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il] etanona (5,0 mg, 0,016 mmol), au fost urmate Etapele 11 și 12 din Exemplul 26 pentru a da compusul din titlu. Randament: 2,4 mg. LCMS calculat pentru C₂₀H₁₈Cl₂N₉O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 470,1; găsit 470,2. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,91 (dd, *J* = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,05 - 7,92 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 4,67 (p, *J* = 7,3, 6,8 Hz, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul 123. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-{1-[8-cloro-1-fluoro-3-metil-5-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



Etapă 1. 1-[8-Cloro-1-fluoro-3-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il] etanonă

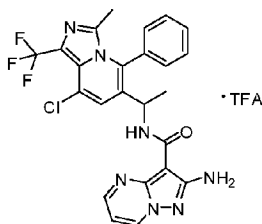


La o soluție de 1-[8-cloro-3-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il] etanonă (45 mg, 0,16 mmol, preparată prin tratarea produsului din Exemplul 118, Etapa 2 cu metodele din Exemplul 26, Etapele 8 până la 10) în DMF (1,8 mL) s-a adăugat tetrafluoroborat de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridiniu (254 mg, 1,15 mmol, Aldrich). Reacția a fost încălzită până la 60°C timp de 3 ore. După răcire, s-a adăugat 1N NaOH, și amestecul a fost extras cu trei porții de DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu sare, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 2). Acetonitrilul a fost evaporat din eluent și amestecul apos a fost alcalinizat la pH = 8 prin adăugarea de NaHCO₃ solid. Amestecul apos bazic a fost extras cu două porții de DCM și extractele au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Randament: 10. mg, 14%. LCMS calculat pentru C₁₃H₁₁ClFN₄O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 293,1; găsit 293,0.

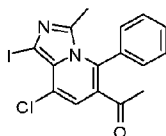
Etapă 2. 2-Amino-N-[1-[8-cloro-1-fluoro-3-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 1-[8-cloro-1-fluoro-3-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il] etanonă (10,0 mg, 0,024 mmol), au fost urmate Etapele 11 și 12 din Exemplul 26 pentru a da compusul din titlu. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 10). Randament: 2,5 mg. LCMS calculat pentru C₂₀H₁₈ClFN₉O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 454,1; găsit 454,1. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,91 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,99 (br s, 2H), 7,01 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,67 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul 124. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-[8-cloro-3-metil-5-fenil-1-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

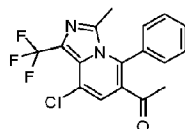


Etapă 1. 1-(8-Cloro-1-iodo-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă



1-(8-Cloro-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanona a fost preparată prin metoda din Exemplul 26, Etapele 1-10 substituind acidul fenilboronic (Aldrich) cu acidul (3-fluorofenil)boronic în Etapa 4. La o soluție de 1-(8-cloro-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (0,28 g, 0,98 mmol) în DMF (5,3 mL) s-a adăugat N-iodosuccinimidă (0,24 g, 1,1 mmol). După agitare timp de 70 minute, reacția a fost stinsă prin adăugarea de soluție saturată de NaHCO₃. Amestecul a fost extras cu EtOAc, și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-20% EtOAc în hexani). Randament: 0,40 g, 99%. LCMS calculat pentru C₁₆H₁₃ClIN₂O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 411,0; găsit 411,0.

Etapă 2. 1-[8-Cloro-3-metil-5-fenil-1-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-6-il] etanonă

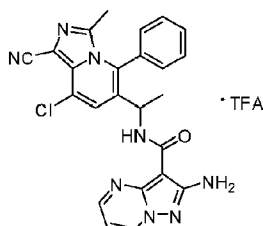


La o soluție de 1-(8-cloro-1-iodo-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il) etanonă (40. mg, 0,097 mmol) în DMF (2,0 mL) s-a adăugat iodură de cupru(I) (93 mg, 0,49 mmol), hexametilfosforamidă (169 μ L, 0,974 mmol), și difluoro(fluorosulfonil)acetat de metil (80 μ L, 0,63 mmol, Aldrich). Amestecul a fost încălzit la 80°C sub azot timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, s-a adăugat apă. Amestecul a fost extras cu Et₂O. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă și diluate cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu soluție saturată de NaHCO₃, apoi cu saramură, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-20% EtOAc în hexani). Randament: 0,030 g, 87%. LCMS calculat pentru C₁₇H₁₃ClF₃N₂O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 353,1; găsit 353,0.

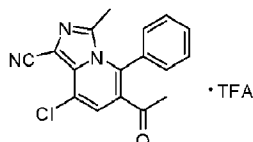
Etapa 3. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-3-metil-5-fenil-1-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 1-[8-cloro-3-metil-5-fenil-1-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-6-il] etanonă (7,3 mg, 0,021 mmol), au fost urmate Etapele 11 și 12 din Exemplul 26 pentru a da compusul din titlu. Randament: 6,1 mg. LCMS calculat pentru C₂₄H₂₀ClF₃N₇O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 514,1; găsit 514,1. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,92 (dd, *J* = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,71 - 7,54 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,59 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul 125. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-1-ciano-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



Etapa 1. Sare trifluoroacetat de 6-acetil-8-cloro-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril

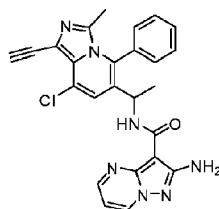


Un amestec degazat de 1-(8-cloro-1-iodo-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il) etanonă (125 mg, 0,304 mmol, din Exemplul 124, Etapa 1), cianură de zinc (180 mg, 1,5 mmol), aduct de cloroform tris(dibenzilidenaceton)dipaladiu(0) (32 mg, 0,030 mmol), și 2-(d ciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (25 mg, 0,061 mmol) în DMF (5,5 mL) și apă (27 μ L) a fost încălzit la microunde până la 160°C timp de 45 minute. Amestecul a fost diluat cu acetonitril și filtrat. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 2). Randament: 0,020 g, 21%. LCMS calculat pentru C₁₇H₁₃ClN₃O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 310,1; găsit 310,0.

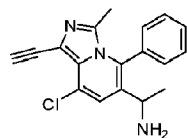
Etapa 2. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-1-ciano-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând sarea trifluoroacetat de 6-acetil-8-cloro-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril, au fost urmate Etapele 11 și 12 din Exemplul 26 pentru a da compusul din titlu. Randament: 4,3 mg. LCMS calculat pentru C₂₄H₂₀ClN₈O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 471,1; găsit 471,1. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,91 (dd, *J* = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,58 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul 126. 2-Amino-N-[1-(8-cloro-1-etinil-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



Etapa 1. 1-(8-Cloro-1-etinil-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanamină

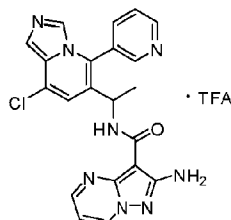


5 (Trimetilsilil)acetilen (72 μ L, 0,51 mmol, Aldrich) și trietilamina (92 μ L, 0,66 mmol) au fost adăugate la un amestec degazat de 1-(8-cloro-1-iodo-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (30 mg, 0,073 mmol, din Exemplul 124, Etapa 1), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (5,1 mg, 0,0044 mmol) și iodură de cupru(I) (1,4 mg, 0,0073 mmol) în DMF (1,0 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la microunde până la 100°C timp de 30 minute. După răcire, s-a adăugat soluție saturată de NaHCO₃.
10 Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost spălat cu apă, urmată de saramură, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în metanol (2,0 mL), și acetat de amoniu (84,5 mg, 1,10 mmol) și s-a adăugat cianoborohidru de sodiu (23 mg, 0,36 mmol). Vasul de reacție a fost etanșat și încălzit la 65°C peste noapte. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 10). Randament: 5,0 mg 22%. LCMS calculat pentru C₁₈H₁₇ClN₃ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 310,1; găsit 310,1.

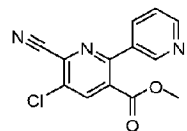
Etapa 2. 2-Amino-N-[1-(8-cloro-1-etinil-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il) etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 1-(8-cloro-1-etinil-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanamina (5,0 mg, 0,016 mmol), a fost urmată Etapa 12 din Exemplul 26 pentru a furniza compusul din titlu. Randament: 0,8 mg.
20 LCMS calculat pentru C₂₅H₂₁ClN₇O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 470,1; găsit 470,1. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,92 (dd, *J* = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,6, 4,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,55 (p, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Exemplul 127. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

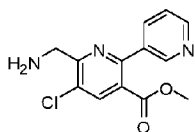


Etapa 1. 5-Cloro-6-ciano-2,3'-bipiridin-3-carboxilat de metil



30 Produsul a fost preparat prin metoda din Exemplul 118, Etapa 1, utilizând 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridină (4,0 g, 19 mmol, Aldrich) și 2,5-dicloro-6-cianonicotinat de metil (3,0 g, 13 mmol, din Exemplul 26, Etapa 3). Randament: 3,6 g, 93%. LCMS calculat pentru C₁₃H₉ClN₃O₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 274,1; găsit 274,0.

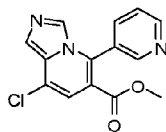
35 **Etapa 2. 6-(Aminometil)-5-cloro-2,3'-bipiridin-3-carboxilat de metil**



O soluție degazată de 5-cloro-6-ciano-2,3'-bipiridin-3-carboxilat de metil (3,3 g, 12 mmol) în MeOH (200 mL) a fost tratată cu nichel Raney® 2800 (1,0 mL dintr-o suspensie în apă, Aldrich) și agitată

sub 1 atm de H_2 (furnizată cu un balon) peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite® și filtratul a fost concentrat *in vid*. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 3,2 g, 86%. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{13}ClN_3O_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 278,1$; găsit 278,0.

Etapa 3. 8-Cloro-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilat de metil

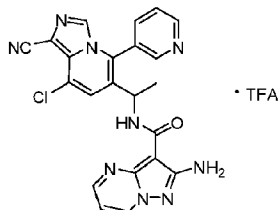


Acidul formic (19 mL) și anhidrida acetică (5,0 mL) au fost combinate și agitate timp de 40 minute la temperatura camerei, apoi amestecul a fost adăugat în picătură la $0^\circ C$ într-o soluție de 6-(aminometil)-5-cloro-2,3'-bipiridin-3-carboxilat de metil (3,2 g, 10. mmol) în DCM (57 mL). Baia de răcire a fost îndepărtată, și amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 30 minute după care a ajuns la temperatura camerei. Volatilele au fost îndepărtate *in vid*. Reziduul a fost dizolvat în clorură de fosforil (12 mL, 130 mmol). După agitare timp de 1 oră la temperatura camerei, amestecul a fost turnat încet pe gheață zdrobită și soluția apoasă a fost neutralizată prin adăugarea de Na_2CO_3 . Amestecul apos a fost extras de două ori cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-5% MeOH în DCM). Randament: 1,92 g, 64%. LCMS calculat pentru $C_{14}H_{11}ClN_3O_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 288,1$; găsit 288,1.

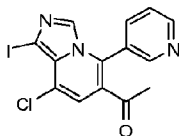
Etapa 4. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a] piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 8-cloro-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilatul de metil, au fost urmate Etapele 8-12 din Exemplul 26 pentru a da compusul din titlu. LCMS calculat pentru $C_{21}H_{18}ClN_8O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 433,1$; găsit 433,1. 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,13 - 9,08 (m, 0,5H), 8,95 - 8,85 (m, 2,5H), 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,42 - 8,37 (m, 0,5H), 8,26 - 8,21 (m, 0,5H), 8,19 (s, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,85 (dd, $J = 7,8, 5,1$ Hz, 0,5H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,7, 5,2$ Hz, 0,5H), 7,44 (s, 0,5H), 7,44 (s, 0,5H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 4,65 (h, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H), 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H).

Exemplul 128. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-1-ciano-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

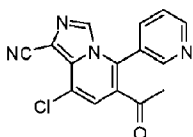


Etapa 1. 1-(8-Cloro-1-iodo-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă



1-(8-Cloro-5-(piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanona a fost preparată prin tratarea 8-cloro-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilatului de metil (Exemplul 127, Etapa 3) cu metodele din Exemplul 26, Etapele 8 până la 10 pentru a da 1-(8-cloro-5-(piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă. 1-(8-Cloro-5-(piridin-3-il)imidazo [1,5-a]piridin-6-il)etanona (0,300 g, 1,10 mmol) a fost iodată prin metoda din Exemplul 124, Etapa 1 până la furnizarea compusului din titlu. Randament: 0,44 g, 100%. LCMS calculat pentru $C_{14}H_{10}ClIN_3O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 398,0$; găsit 397,9.

Etapa 2. 6-Acetil-8-cloro-5-(piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril

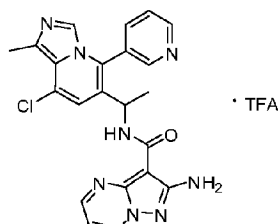


Utilizând 1-(8-cloro-1-iodo-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanona, a fost urmată metoda din Exemplul 164, Etapele 2 până la 5 pentru a da compusul din titlu. LCMS calculat pentru $C_{15}H_{10}ClN_4O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 297,1$; găsit 297,0.

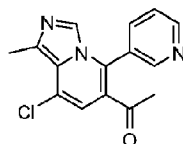
Etapa 3. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-1-ciano-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Începând cu 6-acetil-8-cloro-5-(piridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril (19 mg, 0,064 mmol), au fost urmate metodele din Etapele 11 și 12 din Exemplul 26 pentru a da compusul din titlu. Randament: 3,5 mg. LCMS calculat pentru $C_{22}H_{17}ClN_9O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 458,1$; găsit 458,1. 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,05 - 9,03 (m, 0,5H), 8,93 (dd, $J = 2,7, 1,6$ Hz, 0,5H), 8,91 (dd, $J = 2,7, 1,7$ Hz, 0,5H), 8,86 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 8,82 - 8,80 (m, 0,5H), 8,57 - 8,54 (m, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 0,5H), 8,17 - 8,10 (m, 0,5H), 8,07 (d, $J = 6,2$ Hz, 0,5H), 8,06 (d, $J = 6,1$ Hz, 0,5H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 0,5H), 7,78 (s, 0,5H), 7,76 (dd, $J = 7,8, 4,9$ Hz, 0,5H), 7,70 (dd, $J = 7,6, 5,2$ Hz, 0,5H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 4,73 - 4,59 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H), 1,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1,5H).

Exemplul 129. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-1-metil-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



Etapa 1. 1-(8-Cloro-1-metil-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă

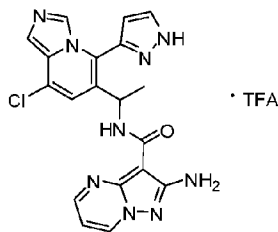


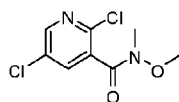
Un amestec degazat de 1-(8-cloro-1-iodo-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il) etanonă (25 mg, 0,063 mmol, Exemplul 128, Etapa 1), trimetilboroxin (11 μ L, 0,078 mmol, Aldrich), K_2CO_3 (35 mg, 0,25 mmol) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropalladiu(II), complex cu diclorometan (1:1)] (5,1 mg, 0,0063 mmol) în DMF (1,0 mL) a fost încălzit la 140°C la microunde timp de 30 minute. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu MeCN, filtrat și purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 10). Randament: 2,6 mg, 14%. LCMS calculat pentru $C_{15}H_{13}ClN_3O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 286,1$; găsit 286,1.

Etapa 2. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-1-metil-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

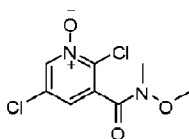
Utilizând 1-(8-cloro-1-metil-5-piridin-3-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (2,6 mg, 0,0091 mmol), au fost urmate procedurile din Exemplul 26, Etapele 11 și 12 pentru a da compusul din titlu. Randament: 2,7 mg. LCMS calculat pentru $C_{22}H_{20}ClN_8O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 447,1$; găsit 447,2. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 - 9,14 (m, 0,5H), 8,93 - 8,85 (m, 1H), 8,82 - 8,77 (m, 1,5H), 8,69 (dd, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J = 4,4, 1,5$ Hz, 1H), 8,51 - 8,48 (m, 0,5H), 8,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 7,91 - 7,81 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,98 (dd, $J = 6,7, 4,7$ Hz, 1H), 4,76 - 4,65 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,5H), 1,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,5H).

Exemplul 130. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-[8-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

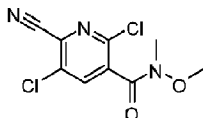


Etapa 1. 2,5-Dicloro-N-metoxi-N-metilnicotinamidă

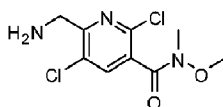
Acidul 2,5-dicloronicotinic (25,0 g, 120 mmol, blocuri Combi) în DMF (500 mL) a fost tratat cu N,N diizopropiletilamină (110 mL, 630 mmol), clorhidrat de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidă (30 g, 160 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5 g, 40 mmol) și clorhidrat de N,O-dimetilhidroxilamină (19 g, 200 mmol). Reacția a fost agitată timp de 60 ore. A fost adăugată apă și amestecul a fost extras cu două porții de EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, urmate de saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 30,6 g, 81%. LCMS calculat pentru C₈H₉Cl₂N₂O₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 235,0; găsit 234,9.

Etapa 2. 2,5-Dicloro-N-metoxi-N-metilnicotinamidă 1-oxid

Compusul de adiție peroxid de hidrogen ureic (21 g, 220 mmol) a fost adăugat la 2,5-dicloro-N-metoxi-N-metilnicotinamidă (24,7 g, 105 mmol) în DCM (200 mL) la 0°C. Acesta a fost urmat de adăugarea în picătură de anhidridă trifluoroacetică (30 mL, 210 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. S-a adăugat o soluție de Na₂S₂O₃ și amestecul a fost agitat timp de 10 minute. S-a adăugat apoi cu grijă soluție saturată de NaHCO₃ (200 mL). S-a adăugat suplimentar Na₂CO₃ solid pentru a obține pH = 8. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-70% EtOAc în hexani). Randament: 14,9 g, 57%. LCMS calculat pentru C₈H₉Cl₂N₂O₃ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 251,0; găsit 250,9.

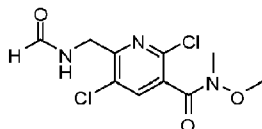
Etapa 3. 2,5-Dicloro-6-ciano-N-metoxi-N-metilnicotinamidă

2,5-Dicloro-N-metoxi-N-metilnicotinamidă 1-oxid (14,9 g, 59,3 mmol) în MeCN (250 mL) și trietilamină (26 mL, 190 mmol) au fost tratate cu cianură de trimetilsilil (20 mL, 150 mmol) în picătură la temperatura camerei. Amestecul a fost apoi încălzit la 70°C timp de 6,5 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și turnată în soluție de K₂CO₃. După agitare timp de 20 minute, straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu două porții de EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (25-65% EtOAc în hexani). Randament: 13,4 g, 87%. LCMS calculat pentru C₉H₈Cl₂N₃O₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 260,0; găsit 259,9.

Etapa 4. 6-(Aminometil)-2,5-dicloro-N-metoxi-N-metilnicotinamidă

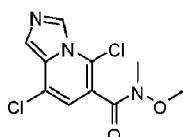
La o soluție degazată de 2,5-dicloro-6-ciano-N-metoxi-N-metilnicotinamidă (4000 mg, 15,38 mmol) în acid formic (120 mL) s-a adăugat rapid nichel Raney 2800 (28 mL dintr-o suspensie în apă). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 minute. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite și filtratul ajutător a fost apoi spălat cu MeOH și apă, și toți solvenții au fost îndepărtați *in vid* din filtrat. La reziduu s-a adăugat apă, și amestecul a fost spălat o dată cu EtOAc pentru a îndepărta impuritățile. 6N de soluție de hidroxid de sodiu au fost adăugați la stratul apos pentru a obține pH=10. Solidele formate au fost din nou îndepărtate prin filtrare prin Celite și filtrul ajutător a fost spălat cu exces EtOAc. Straturile de filtrate bifazice au fost separate, și stratul apos a fost saturat cu NaCl și extras cu trei porții suplimentare de EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 2,6 g (64%). LCMS calculat pentru C₉H₁₂ChN₃O₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 264,0; găsit 264,0.

Etapa 5. 2,5-Dicloro-6-[(formilamino)metil]-N-metoxi-N-metilnicotinamidă



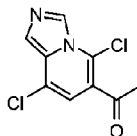
Acidul formic (24 mL, 630 mmol) și anhidrida acetică (6,2 mL, 65 mmol) au fost agitate împreună timp de 40 minute la temperatura camerei, și amestecul a fost adăugat în picătură într-o soluție de 6-(aminometil)-2,5-dicloro-N-metoxi-N-metilnicotinamidă (5,37 g, 20,3 mmol) în DCM (130 mL) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 minute, apoi lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei peste noapte. Volatilele au fost îndepărtate *in vid* la temperatura ambiantă, și produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS calculat pentru C₁₀H₁₂Cl₂N₃O₃ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 292,0; găsit 292,0.

Etapa 6. 5,8-Dicloro-N-metoxi-N-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă



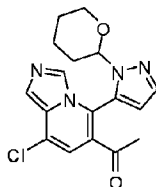
2,5-Dicloro-6-[(fenilamino)metil]-N-metoxi-N-metilnicotinamida (5,94 g, 20,3 mmol) în THF (300 mL) a fost tratată cu cianură de fosforil (13 mL, 140 mmol) la temperatura camerei timp de 7 ore. Amestecul de reacție a fost turnat încet pe gheață zdrobită și pH-ul amestecului apos rece a fost ajustat la pH = 8 prin adăugarea de K₂CO₃ solid. Unele dintre THF au fost îndepărtate *in vid*. Stratul organic a fost apoi separat și s-a adăugat NaCl solid la stratul apos saturat. Stratul apos a fost apoi extras cu DCM (3x). Toate extractele organice au fost combinate, spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc/hexani). Randament: 4,35 g, 78,0%. LCMS calculat pentru C₁₆H₁₆Cl₂N₃O₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 274,0; găsit 274,0.

Etapa 7. 1-(5,8-Dicloroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă



S-a adăugat 3,0 M metilclorură de magneziu în THF (8 mL, 20 mmol) la o soluție de 5,8-dicloro-N-metoxi-N-metilimidazo [1,5-a]piridin-6-carboxamidă (2,1 g, 7,7 mmol) în THF (40 mL) la 0°C. Reacția a fost agitată timp de 2 ore, și apoi lăsată să se încălzească gradual la temperatura camerei. Reacția a fost apoi răcită la 0°C și a fost stinsă prin adăugarea de 1,0 N HCl (8 mL, 8 mmol). Amestecul a fost diluat cu apă, și extras de două ori cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-80% EtOAc în hexani). Randament: 1,45 g, 81%. LCMS calculat pentru C₉H₇Cl₂N₂O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 229,0; găsit 229,1.

Etapa 8. 1-{8-Cloro-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etanonă



Un amestec degazat de 1-(5,8-dicloroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (20 mg, 0,086 mmol), 1-(tetrahidro-277-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-177-pirazol (36 mg, 0,13 mmol, Aldrich), fluorură de cesiu (39 mg, 0,26 mmol) și clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (6,1 mg, 0,0086 mmol) în apă (0,15 mL) și 1,4-dioxan (0,4 mL) a fost încălzit la 80°C timp de 3 ore, apoi la 70°C peste noapte. S-au adăugat suplimentar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (24 mg, 0,086 mmol), fluorură de cesiu (39 mg, 0,26 mmol) și clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (6,1 mg, 0,0086 mmol) și s-a continuat încălzirea la 85°C timp de 3 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și s-a adăugat soluție saturată de NaHCO₃. Amestecul a fost extras cu EtOAc (3x). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-80% EtOAc în hexani). Randament: 14 mg, 47%. LCMS calculat pentru C₁₇H₁₈ClN₄O₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 345,1; găsit 345,1.

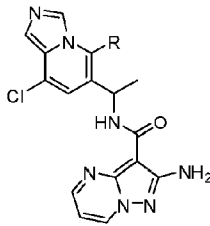
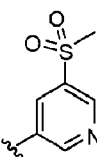
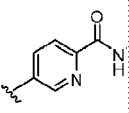
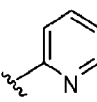
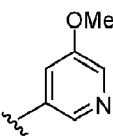
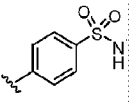
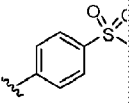
Etapă 9. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-[8-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1, 5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

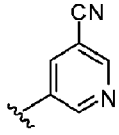
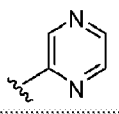
Utilizând 1-[8-cloro-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]imidazo[1,5-a] piridin-6-il]etanonă (14 mg, 0,041 mmol), au fost urmate Etapele 11 și 12 din Exemplul 26 pentru a furniza compusul din titlu. Randament: 3,9 mg. LCMS calculat pentru $C_{19}H_{17}ClN_9O$ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 422,1; găsit 422,1. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) 8,91 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,11 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemplele 131-138.

Următoarele Exemple din Tabelul 10 au fost preparate ca în Exemplul 130, utilizând esteri boronici substituiți adecvat, acizi boronici sau stanați ca materii prime în Etapa 8. Datele RMN pentru compușii din Tabelul 10 sunt furnizate în Tabelul 10a.

Tabelul 10.

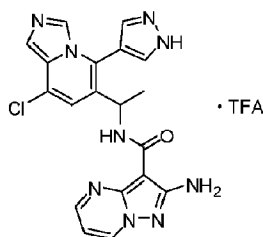
			
Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
131	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-{8-cloro-5-[5-(metilsulfonyl)piridin-3-il]imidazo[1,5-o]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{22}H_{20}ClN_8O_3S$ monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 511,1; găsit: 511,1
132	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-5-[6[(metilamino) carbonil]piridin-3-il]imidazo[1,5-o]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-o]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{23}H_{21}ClN_9O_2$ monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 490,1; găsit: 490,1
133	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-5-piridin-2-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{21}H_{18}ClN_8O$ monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 433,1; găsit: 433,1
134	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N{1-[8-cloro-5-(5-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,5-cz]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{22}H_{20}ClN_8O_2$ monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 463,1; găsit: 463,1
135	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-5-[4-[(metilamino)sulfonyl]fenil]imidazo[1,5-o]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{23}H_{22}ClN_8O_3S$ monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 525,1; găsit: 525,1
136	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-{8-cloro-5-[4(metilsulfonyl)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{23}H_{21}ClN_7O_3S$ monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 510,1; găsit: 510,1
137	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N{1-[8-cloro-5-(5-cianopiridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{22}H_{17}ClN_9O$ monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 458,1; găsit: 458,1

			
138	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-chloro-5-pirazin-2-ylimidazo[1,5-a]piridin-6-yl)etil]pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{20}H_{17}ClN_9O$ monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 434,1; găsit: 434,1

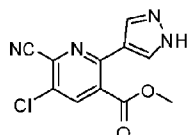
Tabelul 10a.

Nr. ex.	¹ H RMN
131	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,33 (d, J= 1,9 Hz, 0,5H), 9,31 (d, J= 2,2 Hz, 0,5H), 9,29 (d, J= 2,2 Hz, 0,5H), 9,12 (d, J= 1,9 Hz, 0,5H), 8,93 - 8,88 (m, 1H), 8,76 (t, J= 2,0 Hz, 0,5H), 8,64 (t, J= 2,0 Hz, 0,5H), 8,57 - 8,53 (m, 1H), 8,14 (s, 0,5H), 8,13 (s, 0,5H), 8,03 (d, J= 6,6 Hz, 0,5H), 8,01 (d, J= 6,9 Hz, 0,5H), 7,74 (s, 0,5H), 7,73 (s, 0,5H), 7,45 (s, 0,5H), 7,38 (s, 0,5H), 7,01 (dd, J= 6,5, 4,8 Hz, 1H), 4,63 (p, J= 6,8 Hz, 0,5H), 4,58 (p, J= 6,9 Hz, 0,5H), 3,42 (s, 1,5H), 3,42 (s, 1,5H), 1,51 (d, J= 7,0 Hz, 1,5H), 1,46 (d, J= 7,0 Hz, 1,5H)
132	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,11 - 9,06 (m, 0,5H), 9,05 - 9,00 (m, 0,5H), 8,93 - 8,86 (m, 1,5H), 8,80 - 8,78 (m, 0,5H), 8,56 - 8,53 (m, 0,5H), 8,51 - 8,49 (m, 0,5H), 8,43 - 8,38 (m, 0,5H), 8,32 - 8,18 (m, 1,5H), 8,00 (d, J= 6,3 Hz, 0,5H), 7,94 (d, J= 6,5 Hz, 0,5H), 7,90 (s, 0,5H), 7,89 (s, 0,5H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (s, 0,5H), 7,32 (s, 0,5H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 6,41 (br s, 2H), 4,65 (p, J= 7,0 Hz, 1H), 2,88 (d, J= 4,0 Hz, 1,5H), 2,87 (d, J= 4,0 Hz, 1,5H), 1,50 (d, J= 7,0 Hz, 1,5H), 1,45 (d, J= 7,0 Hz, 1,5H).
133	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8,91 (dd, J= 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,87 - 8,85 (m, 1H), 8,56 (dd, J= 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (td, J= 7,7, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,01 (dd, J= 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,88 (p, J= 6,8 Hz, 1H), 1,47 (d, J= 7,0 Hz, 3H)
134	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,69 (dd, J= 6,8, 1,2 Hz, 1H), 8,65 - 8,62 (m, 1H), 8,60 - 8,57 (m, 0,5H), 8,56 - 8,51 (m, 1H), 8,50 - 8,47 (m, 0,5H), 8,47 - 8,43 (m, 0,5H), 8,36 - 8,34 (m, 0,5H), 8,07 - 8,04 (m, 0,5H), 8,03 (s, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 0,5H), 7,52 (s, 0,5H), 7,51 (s, 0,5H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 4,93 - 4,87 (m, 1H), 4,00 (s, 1,5H), 3,84 (s, 1,5H), 1,57 (d, J= 7,0 Hz, 1,5H), 1,56 (d, J= 7,1 Hz, 1,5H)
135	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8,92 (dd, J= 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, J= 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (q, J= 4,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,01 (dd, J= 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,68 (p, J= 7,1 Hz, 1H), 2,54 (d, J= 4,9 Hz, 3H), 1,45 (d, J= 7,0 Hz, 3H)
136	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8,92 (dd, J= 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,56 (dd, J= 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, J= 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J= 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,12 (dd, J= 8,0, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (dd, J= 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,01 (dd, J= 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,67 (p, J= 6,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,46 (d, J= 7,0 Hz, 3H)
137	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,28 - 9,24 (m, 1,5H), 9,06 (d, J= 2,1 Hz, 0,5H), 8,93 (dd, J= 2,9, 1,8 Hz, 0,5H), 8,91 (dd, J= 3,0, 1,7 Hz, 0,5H), 8,76 (t, J= 2,0 Hz, 0,5H), 8,67 (t, J= 2,0 Hz, 0,5H), 8,55 (dd, J= 4,4, 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (s, 0,5H), 7,31 (s, 0,5H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 1,51 (d, J= 7,0 Hz, 1,5H), 1,45 (d, J= 7,0 Hz, 1,5H)
138	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) 89,20 (s, 1H), 8,94 (dd, J= 2,3, 1,6 Hz, 1H), 8,91 (dd, J= 6,8, 1,6 Hz, 1H), 8,88 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J= 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,01 (dd, J= 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,80 (p, J= 6,8 Hz, 1H), 1,50 (d, J= 7,0 Hz, 3H)

Exemplul 139. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[8-cloro-5-(1H-pirazol-4-il)]imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

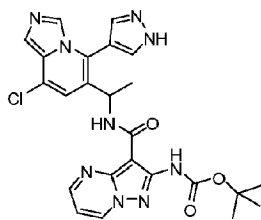


Etapa 1. 5-Cloro-6-ciano-2-((1H-pirazol-4-j)l)nicotinat de metil



Un amestec degazat de 2,5-dicloro-6-cianonicotinat de metil (1,5 g, 6,5 mmol, Exemplul 26, Etapa 3), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilat de metil (3,8 g, 13 mmol, Aldrich), fluorură de cesiu (3,0 g, 19 mmol) și clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (0,27 g, 0,39 mmol) în apă (11,4 mL) și 1,4-dioxan (29,6 mL) a fost încălzit la 80°C timp de 3 ore, apoi peste noapte la 70°C. Numai produsul deprotejat cu Boc a fost observat. După răcire la temperatura camerei, s-a adăugat NaHCO₃ saturată, și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractul EtOAc a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-50% EtOAc în hexani). Randament: 1,4 g, 82%. LCMS calculat pentru C₁₁H₈ClN₄O₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 263,0; găsit: 263,1.

Etapa 2. {3-[(1-[8-cloro-5-(1H-pirazol-4-il)]imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}amino) carbonil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamate de terț-butil

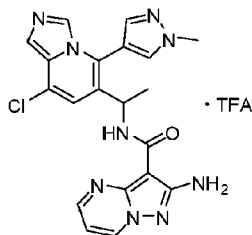


Utilizând 5-cloro-6-ciano-2-(1H-pirazol-4-il)nicotinatul de metil, a fost urmat Exemplul 27, Etapele 2-9 pentru a da compusul din titlu. LCMS calculat pentru C₂₄H₂₅ClN₉O₃ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 522,2; găsit: 522,1.

Etapa 3. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[8-cloro-5-(1H-pirazol-4-il)]imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

A fost urmată metoda din Exemplul 27, Etapa 10, începând cu {3-[(1-[8-cloro-5-(1H-pirazol-4-il)]imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}amino)carbonil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamate de terț-butil (10 mg, 0,019 mmol) pentru a da compusul din titlu. Randament: 8,5 mg. LCMS calculat pentru C₁₉H₁₇ClN₉O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 422,1; găsit: 422,1. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,91 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,98 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

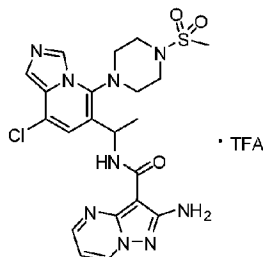
Exemplul 140. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-11-[8-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)]imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



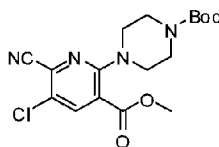
{3-[(1-[8-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)]imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}amino)carbonil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamatul de terț-butil (12 mg, 0,023 mmol, Exemplul 139, Etapa 2) în DMF (0,20 mL) a fost tratat cu Cs₂CO₃ (15 mg, 0,046 mmol) și Mel (0,10 mL ai unei soluții stoc preparată din adăugarea a 0,16 mL Mel la 10 mL de DMF). Reacția a fost agitată timp de 15 minute, apoi a fost diluată cu DCM,

filtrată, și concentrată. Reziduul a fost agitat cu TFA (0,1 mL) în DCM (0,7 mL) timp de 2 ore. Volatilele au fost îndepărtate *in vid* și produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 2). Randament: 5,9 mg. LCMS calculat pentru C₂₀H₁₉ClN₉O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 436,1; găsit: 436,1. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,92 (dd, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 6,7, 4,6 Hz, 1H), 5,00 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul 141. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-{8-cloro-5-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

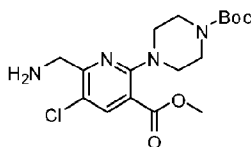


Etapa 1. 4-[5-cloro-6-ciano-3-(metoxycarbonil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilat



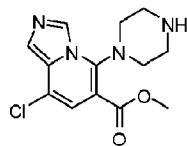
Un amestec de 2,5-dicloro-6-cianonicotinat de metil (370 mg, 1,6 mmol, Exemplul 26, Etapa 3), piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (300 mg, 2 mmol, Aldrich) și CS₂CO₃ (1 g, 3 mmol) în acetonitril (3 mL) a fost încălzit la 70°C timp de 1 oră. După răcire, amestecul de reacție a fost partiționat între EtOAc și apă. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-50% EtOAc în hexani). Randament: 0,45 g, 74%. LCMS calculat pentru C₁₇H₂₂ClN₄O₄ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 381,1; găsit 381,1.

Etapa 2. 4-[6-(aminometil)-5-cloro-3-(metoxycarbonil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil



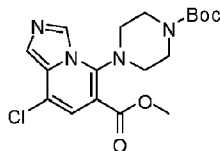
4-[5-cloro-6-ciano-3-(metoxycarbonil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (450 mg, 1,2 mmol) în metanol (10 mL) a fost tratat cu nichel Raney 2800 (200 (0,10 mL dintr-o suspensie în apă) și agitat sub H₂ la 20 psi timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și solventul a fost îndepărtat *in vid*. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 0,40 g, 90%. LCMS calculat pentru C₁₇H₂₆ClN₄O₄ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 385,2; găsit 385,1.

Etapa 3. 8-Cloro-5-piperazin-1-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilat de metil



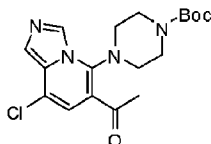
Acidul formic (3,5 mL) și anhidrida acetică (0,90 mL) au fost agitate timp de 40 minute la temperatura camerei, apoi amestecul a fost adăugat în picătură la 0°C într-o soluție de 4-[6-(aminometil)-5-cloro-3-(metoxycarbonil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilat de *terț*-butil (720 mg, 1,9 mmol) în DCM (10. mL). Amestecul a fost agitat timp de 50 minute la 0°C, apoi încălzit la temperatura camerei și agitat peste noapte. Solvenții au fost îndepărtați *in vid* și reziduul a fost dizolvat în clorură de fosforil (6 mL, 60 mmol) și încălzit la 75°C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost turnat în gheață și s-a adăugat NaHCO₃ saturată pentru a neutraliza la pH = 7. Amestecul a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 0,22 g, 40%. LCMS calculat pentru C₁₃H₁₆ClN₄O₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 295,1; găsit 295,0.

Etapa 4. 5-[4-(*terț*-butoxycarbonil)piperazin-1-il]-8-cloroimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilat de metil



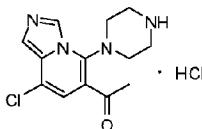
S-a adăugat di-terț-butildicarbonat (380 mg, 1,7 mmol) la un amestec de 8-cloro-5-piperazin-1-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilat de metil (220 mg, 0,75 mmol) și NaHCO₃ (380 mg, 4,5 mmol) în THF (9 mL) și apă (6 mL). Reacția a fost agitată peste noapte, apoi concentrată *in vid*. Reziduul a fost partiționat între EtOAc și apă. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 0,20 g, 70%. LCMS calculat pentru C₁₈H₂₄ClN₄O₄ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 395,1; găsit 395,2.

Etapa 5. 4-(6-acetil-8-cloroimidazo[1,5-a]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilat de terț-butil



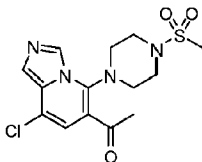
Utilizând 5-[4-(terț-butoxycarbonyl)piperazin-1-il]-8-cloroimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxilat de metil, au fost urmate Etapele 8-10 din Exemplul 26 pentru a da compusul din titlu. LCMS calculat pentru C₁₈H₂₄ClN₄O₃ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 379,2; găsit 379,2.

Etapa 6. Sare clorhidrat de 1-(8-cloro-5-piperazin-1-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il) etanonă



4,0 M acid clorhidric în dioxan (2 mL, 8 mmol) a fost adăugat la o soluție de 4-(6-acetil-8-cloroimidazo[1,5-a]piridin-5-il)piperazin-1-carboxilat de terț-butil (70 mg, 0,2 mmol) în 1,4-dioxan (2 mL). Reacția a fost agitată timp de 30 minute, și volatilele au fost îndepărtate *in vid*. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 0,060 g, 100%. LCMS calculat pentru C₁₃H₆ClN₄O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 279,1; găsit 279,2.

Etapa 7. 1-(8-Cloro-5-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il) etanonă



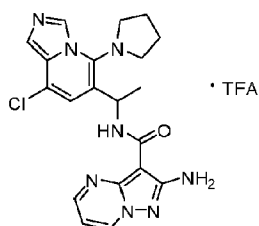
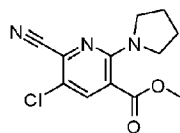
S-a adăugat clorură de metansulfonil (11 μL, 0,14 mmol) la o soluție sare clorhidrat de 1-(8-cloro-5-piperazin-1-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (30 mg, 0,1 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (80 μL, 0,5 mmol) în DCM (2 mL). Reacția a fost agitată timp de 30 minute și volatilele au fost îndepărtate *in vid*. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 0,030 g, 90%. LCMS calculat pentru C₁₄H₁₈ClN₄O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 357,1; găsit 357,1.

Etapa 8. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-5-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

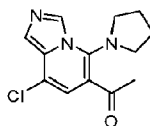
Utilizând 1-(8-cloro-5-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il) etanonă (30 mg, 0,08 mmol), au fost urmate Etapele 11 și 12 din Exemplul 26 pentru a da compusul din titlu. Randament: 3,0 mg. LCMS calculat pentru C₂₁H₂₅ClN₉O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 518,1; găsit 518,1. ¹H RMN (600 MHz, d₆-DMSO) δ 8,91 (dd, J= 6,7, 1,6 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (dd, J= 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (dd, J= 6,7, 4,5 Hz, 1H), 6,45 (br s, 2H), 5,48 (p, J= 6,9 Hz, 1H), 3,59 - 3,26 (m, 8H), 2,99 (s, 3H), 1,54 (d, J= 7,0 Hz, 3H).

Exemplul 142. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-5-pirolidin-1-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

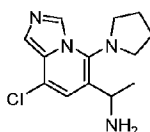
140

**Etapa 1. 5-Cloro-6-ciano-2-pirolidin-1-ilnicotinat de metil**

Un amestec de 2,5-dicloro-6-cianonicotinat de metil (300 mg, 1 mmol, Exemplul 26, Etapa 3), pirolidină (90 mg, 1 mmol), și CS₂CO₃ (800 mg, 2 mmol) în acetonitril (2 mL) a fost încălzit la 70°C timp de 1 oră. După răcire, amestecul de reacție a fost partiționat între EtOAc și apă, și stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 300 mg, 90%. LCMS calculat pentru C₁₂H₁₃ClN₃O₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 266,1; găsit: 266,1.

Etapa 2. 1-(8-Cloro-5-pirolidin-1-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă

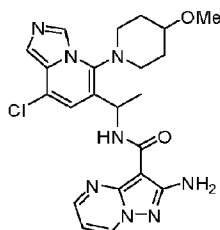
Utilizând 5-cloro-6-ciano-2-pirolidin-1-ilnicotinatul de metil, au fost urmate Etapele 2 până la 7 din Exemplul 27 pentru a da compusul din titlu. LCMS calculat pentru C₁₃H₁₅ClN₃O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 264,1; găsit: 264,1.

Etapa 3. 1-(8-Cloro-5-pirolidin-1-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanamină (amestec racemic preparat)

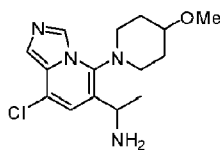
Un amestec de 1-(8-cloro-5-pirolidin-1-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (80 mg, 0,3 mmol), acetat de amoniu (440 mg, 5,7 mmol), și cianoborohidru de sodiu (120 mg, 1,9 mmol) în metanol (12 mL) a fost încălzit la 65°C peste noapte într-un vas de reacție etanșat. După răcire, s-au adăugat apă și metanol și amestecul a fost filtrat și purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 10). Randament: 8,0 mg, 10%. LCMS calculat pentru C₁₃H₁₈ClN₄ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 265,1; găsit: 265,1.

Etapa 4. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-5-pirolidin-1-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 1-(8-cloro-5-pirolidin-1-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanamină (racemic) (6,0 mg, 0,02 mmol), a fost urmată metoda din Exemplul 26, Etapa 12 pentru a da compusul din titlu. Randament: 3,0 mg. LCMS calculat pentru C₂₀H₂₂ClN₈O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 425,2; găsit: 425,3. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 9,20 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 6,8, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 5,43 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,69 - 3,54 (m, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 2,25 - 2,16 (m, 4H), 1,63 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

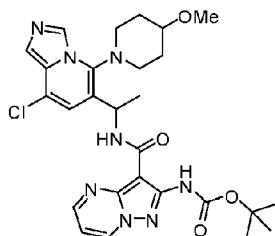
Exemplul 143. 2-Amino-N-[1-(8-cloro-5-(4-metoxipiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Etapă 1. 1-[8-Cloro-5-(4-metoxipiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanamină (amestec racemic preparat)



S-a adăugat tetraizopropoxid de titan (300 μ L, 1 mmol) la 1-[8-cloro-5-(4-metoxipiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanonă (50 mg, 0,2 mmol, preparat prin metoda din Exemplul 142, Etapele 1 și 2, utilizând 4-metoxi piperidină în Etapa 1) în 2,0 M amoniac în etanol (800 μ L, 2 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 65°C într-o fiolă etanșată peste noapte. Amestecul de reacție a fost apoi răcit la 0°C și s-a adăugat borohidru de sodiu (9,6 mg, 0,26 mmol). După agitare timp de 1 oră, reacția a fost stinsă prin adăugarea de 1N NH_4OH . Solidele formate au fost îndepărtate prin filtrare și spălate cu acetonitril. Filtratul a fost evaporat la sec, reconstituit cu EtOAc, uscat utilizând MgSO_4 , filtrat și concentrat. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 40 mg, 30%. LCMS calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 309,1; găsit: 309,1.

Etapă 2. {3-[(1-[8-cloro-5-(4-metoxipiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]amino)carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamate de terț-butil (amestec racemic preparat)



Utilizând 1-[8-cloro-5-(4-metoxipiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il] etanamină (20 mg, 0,06 mmol), a fost urmată metoda din Exemplul 27, Etapa 9 pentru a da compusul din titlu. Produsul racemic a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS calculat pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClN}_8\text{O}_4$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 569,2; găsit: 569,2.

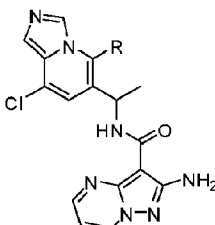
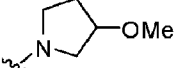
Etapă 3. 2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(4-metoxipiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

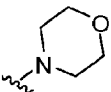
Utilizând {3-[(1-[8-cloro-5-(4-metoxipiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]amino)carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}carbamate (racemic), a fost utilizată metoda din Exemplul 27, Etapa 10 pentru a da compusul din titlu. Produsul a fost purificat utilizând metoda cu pH = 10. Randament: 7 mg pentru cele două etape. LCMS calculat pentru $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_8\text{O}_2$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 469,2; găsit: 469,2. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,92 (dd, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 8,58 - 8,55 (m, 1H), 8,52 (s, 0,6H), 8,32 (s, 0,4H), 8,10 - 8,03 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,05 (s, 0,4H), 7,03 - 6,99 (m, 1,6H), 6,42 (s, 2H), 5,53 - 5,44 (m, 0,6H), 5,45 - 5,35 (m, 0,4H), 3,55 - 3,09 (m, 8H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,80 - 1,60 (m, 2H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 1,2H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 1,8H).

Exemplele 144-145.

Exemplele 144-145 din Tabelul 11 au fost preparate în conformitate cu metoda din Exemplul 143. Datele RMN pentru compușii din Tabelul 11 sunt furnizate în Tabelul 11a.

Tabelul 11.

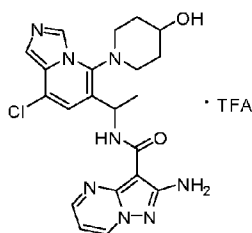
			
Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
144	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[8-cloro-5-(3-metoxipirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}		Calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_8\text{O}_2$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ : m/z = 455,2; găsit: 455,2

	pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de diastereomeri preparați)		
145	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -[1-(8-cloro-5-morfolin-4-ilimidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{20}H_{22}ClN_8O_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 441,2$; găsit: 441,2

Tabelul 11a.

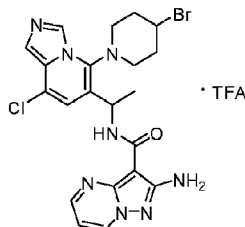
Nr. ex.	1H RMN
144	1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 - 9,24 (m, 2H), 8,72 - 8,64 (m, 2H), 8,58 - 8,53 (m, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 5,58 - 5,47 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 3,81 - 3,39 (m, 8H), 3,47 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,39 - 2,12 (m, 4H), 1,62 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,60 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H)
145	1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,91 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,56 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 5,53 (p, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,99 - 3,68 (m, 4H), 3,55 - 3,38 (m, 2H), 3,33 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,26 - 3,09 (m, 1H), 1,55 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H)

Exemplul 146. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-{1-[8-cloro-5-(4-hidroxipiperidin -1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



1,0 M tribromură de bor în DCM (188 μ L, 0,188 mmol) a fost adăugat în porții la o soluție de {3-[(1-[8-cloro-5-(4-metoxipiperidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etil) amino]carbonil}pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il}carbamit de *terf*-butil (25 mg, 0,044 mmol, Exemplul 143, Etapa 2) în DCM (2 mL) la -78°C. Reacția a fost încălzită la temperatura camerei și a fost stinsă prin adăugarea de $NaHCO_3$ saturată. Amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_4$, filtrate, și concentrate. Îndepărtarea grupării de protecție Boc a avut loc în condițiile reacției. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 2). Randament: 2 mg. LCMS calculat pentru $C_{21}H_{24}ClN_8O_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 455,2$; găsit: 455,2.

Exemplul 147. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-{1-[5-(4-bromopiperidin-1-il)-8-cloroimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

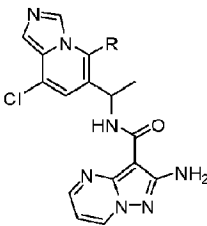
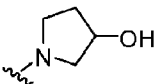


Compusul din titlu a fost izolat ca produs secundar al reacției descrise în Exemplul 146. Randament: 3 mg. LCMS calculat pentru $C_{21}H_{23}BrClN_8O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 517,1$; găsit: 517,1. 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,94 - 8,90 (m, 1H), 8,72 (s, 0,6H), 8,65 (s, 0,4H), 8,57 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 7,67 (s, 0,4H), 7,60 (s, 0,6H), 7,16 (s, 0,4H), 7,11 (s, 0,6H), 7,02 (dd, $J = 6,7, 4,4$ Hz, 1H), 5,56 - 5,48 (m, 0,6H), 5,43 - 5,34 (m, 0,4H), 4,73 - 4,57 (m, 1H), 3,56 - 3,12 (m, 4H), 2,43 - 2,05 (m, 4H), 1,56 (d, $J = 3,7$ Hz, 1,2H), 1,54 (d, $J = 3,4$ Hz, 1,8H).

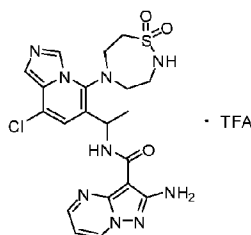
Exemplul 148.

Exemplul 148 din Tabelul 12 a fost preparat prin metoda din Exemplul 146, utilizând Exemplul 144 ca materie primă (deprotezare Boc).

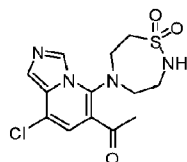
Tabelul 12.

			
Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
148	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -{1-[8-cloro-5-(3-hidroxipirolidin-1-il)imidazo[1,5- α]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5- α]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de diastereomeri preparat)		Calculat pentru $C_{20}H_{22}ClN_8O_2$ monoizotopic (M+H) ⁺ : $m/z = 441,2$; găsit: 441,1

- 5 **Exemplul 149. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5- α]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5- α]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)**

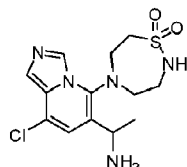


- 10 **Etapa 1. 1-[8-Cloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5- α]piridin-6-il]etanonă**



- 15 Un amestec de 1-(5,8-dicloroimidazo[1,5- α]piridin-6-il)etanonă (30,0 mg, 0,131 mmol, Exemplul 130, Etapa 7), 1,2,5-tiadiazepan 1,1-dioxid (0,051 g, 0,17 mmol, 1:1 din masă cu TEA preparat cum s-a descris în WO 2014/009295) și *N,N*-diizopropiletilanină (0,068 mL, 0,39 mmol) în MeCN (1,0 mL) a fost încălzit la 70°C timp de 1 oră. S-a adăugat suplimentar 1,2,5-tiadiazepan 1,1-dioxid (0,051 g, 0,17 mmol) și s-a continuat încălzirea timp de 16 ore. Volatilele au fost îndepărtate *in vid* și produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc/hexani). Randament: 0,022 g, 49%. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{16}O_3N_4S$ monoizotopic (M+H)⁺: $m/z = 343,1$; găsit 343,0.

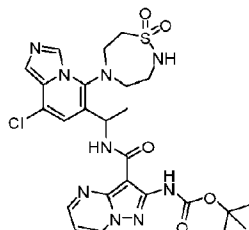
- 20 **Etapa 2. 1-[8-Cloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5- α]piridin-6-il]etanamină (amestec racemic preparat)**



- 25 Un amestec de 1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5- α]piridin-6-il]etanonă (22 mg, 0,064 mmol) în 2,0 M NH_3 în EtOH (3 mL, 6 mmol) a fost tratat cu tetraizopropoxid de titan (100 μ L, 0,4 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 65°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat borohidru de sodiu (7 mg, 0,2 mmol). Reacția a fost agitată la 0°C timp de 1 oră. S-a adăugat suplimentar borohidru de sodiu (4 mg, 1 mmol) și amestecul de reacție a

fost agitat timp de 4 ore. S-a adăugat o soluție diluată de NH_4OH (0,2 mL). Amestecul a fost filtrat printr-un filtru de seringă PTFE și filtrul a fost clătit cu MeCN (10 mL). Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost partiționat între EtOAc și apă și straturile au fost separate. Porțiunea apoasă a fost extrasă cu două porții suplimentare de EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară și s-a presupus randament teoretic. LCMS calculat pentru $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_5\text{SCl}$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 344,1$; găsit 344,0.

Etapa 3. *3-[(1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]amino)carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]carbamate de terț-butil (amestec racemic preparat)*



S-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (30 μL , 0,2 mmol) la un amestec de 1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanamină (22 mg, 0,064 mmol), acid 2-[(terț-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (21 mg, 0,077 mmol, J&W Pharmlab) și hexafluorofosfat de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (36 mg, 0,096 mmol) în DMF (2,5 mL). După agitare timp de 1 oră, reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat pentru a da produsul care a fost utilizat fără purificare suplimentară. S-a presupus randament teoretic. LCMS calculat pentru $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_9\text{O}_5\text{S}$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 604,2$, găsit 604,3.

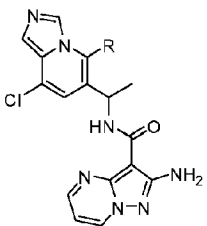
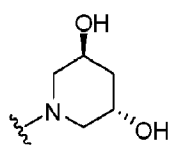
Etapa 4. *2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}amino)carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)*

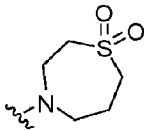
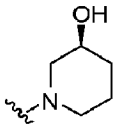
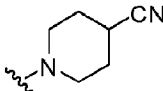
La *3-[(1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil)amino)carbonil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]carbamatul de terț-butil* (0,039 g, 0,064 mmol) în DCM (2 mL) s-a adăugat TFA (2 mL). Soluția a fost agitată timp de 1 oră. Volatilele au fost îndepărtate *in vacuo*. Reziduul a fost dizolvat în MeOH/ H_2O /MeCN și purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 2) pentru a da produsul ca sare trifluoroacetat. Randament: 30 mg. LCMS calculat pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_9\text{SCl}$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 504,1$; găsit 504,1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (s, 0,5H), 9,34 (s, 0,5H), 8,69 (dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,58 - 8,53 (m, 1H), 7,98 (s, 0,5H), 7,97 (s, 0,5H), 7,37 (s, 0,5H), 7,35 (s, 0,5H), 6,98 (dd, $J = 6,7, 4,6$ Hz, 1H), 5,63 (q, $J = 7,0, 6,2$ Hz, 0,5H), 5,54 (q, $J = 7,1, 6,0$ Hz, 0,5H), 4,14 - 3,32 (m, 8H), 1,65 (d, $J = 3,6$ Hz, 1,5H), 1,63 (d, $J = 3,6$ Hz, 1,5H).

Exemplele 150-153.

Exemplele 150-153 din Tabelul 13 au fost preparate prin metoda din Exemplul 149, utilizând amine disponibile comercial substituie adecvat în Etapa 1. Datele RMN pentru compușii reprezentativi din Tabelul 13 sunt furnizate în Tabelul 13a.

Tabelul 13.

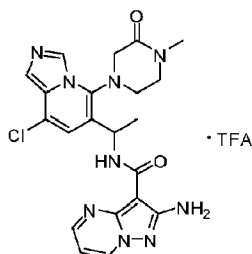
			
Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
150	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-[8-cloro-5-[(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dihidroxipiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (izomer singur preparat prin separare de diastereomeri-maximul 2, al doilea care eluează în timpul HPLC preparativă/MS		Calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_8\text{O}_3$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ : $m/z = 471,2$; găsit: 471,1

	la pH = 2)		
151	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{21}H_{24}ClN_8O_3S$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 503,1$; găsit: 503,2
152	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-[8-cloro-5-[(3S)-3-hidroxipiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de doi diastereomeri preparați)		Calculat pentru $C_{21}H_{24}ClN_8O_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 455,2$; găsit: 455,2
153	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[8-cloro-5-(4-cianopiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{22}H_{23}ClN_9O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 464,2$; găsit: 464,2

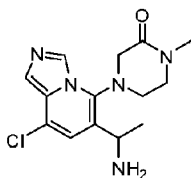
Tabelul 13a.

Nr. ex.	1H RMN
150	1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 5,9,00 (s, 1H), 8,92 (dd, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J = 4,5, 1,4$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 5,43 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 4H), 2,00 - 1,87 (m, 1H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H)
151	1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (s, 1H), 8,74 - 8,69 (m, 1H), 8,60 - 8,56 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 4,5$ Hz, 1H), 5,56 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,10 - 3,36 (m, 8H), 2,42 - 2,16 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H), 1,66 (d, $J = 6,7$ Hz, 1,5H)

Exemplul 154. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[8-cloro-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



Etapa 1. 4-[6-(1-Aminoetil)-8-cloroimidazo[1,5-a]piridin-5-il]-1-metilpiperazin-2-onă



Un amestec de 4-(6-acetil-8-cloroimidazo[1,5-a]piridin-5-il)-1-metilpiperazin-2-onă (7,0 mg, 0,016 mmol, preparat ca în Exemplul 149, Etapa 1 utilizând 1-metilpiperazin-2-onă în loc de 1,2,5-tiadiazepan 1,1-dioxid), acetat de amoniu (26 mg, 0,34 mmol) și cianoborohidru de sodiu (7,2 mg, 0,11 mmol) a fost încălzit la 70°C peste noapte. După răcire la temperatura camerei, s-a adăugat $NaHCO_3$ (5 mL). Amestecul a fost apoi extras de două ori cu 10% iPrOH în DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară, și s-a presupus randament teoretic. LCMS calculat pentru $C_{14}H_{19}ClN_5O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 308,1$; găsit: 308,1.

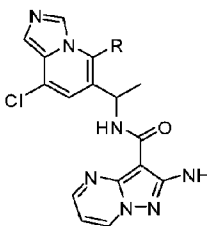
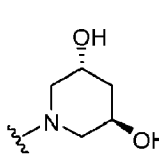
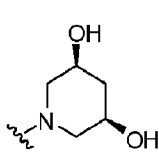
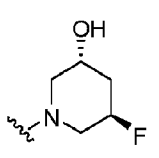
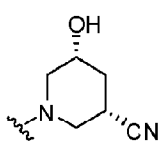
Etapa 2. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[8-cloro-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 4-[6-(1-aminoetil)-8-cloroimidazo[1,5-a]piridin-5-il]-1-metilpiperazin-2-onă, a fost urmată metoda din Exemplul 26, Etapa 12 pentru a da compusul din titlu. Randament: 4,0 mg. LCMS calculat pentru $C_{21}H_{23}ClN_9O_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 468,2$; găsit: 468,2. 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,05 (s, 0,5H), 8,98 (s, 0,5H), 8,95 - 8,87 (m, 1H), 8,60 - 8,53 (m, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,79 (s, 0,5H), 7,76 (s, 0,5H), 7,24 (s, 0,5H), 7,23 (s, 0,5H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 5,49 - 5,33 (m, 1H), 4,34 - 3,39 (m, 6H), 2,98 (s, 3H), 1,55 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5H), 1,54 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,5H).

Exemplele 155A-157.

Exemplele 155A-157 din Tabelul 14 au fost preparate prin metoda din Exemplul 154, utilizând amine preparate cum s-a descris în Tetrahedron Letters, 36(4), 549-52; 1995, sau derivate din acestea utilizând metode cunoscute unei persoane calificate în domeniu. Datele RMN pentru compușii reprezentativi din Tabelul 14 sunt furnizate în Tabelul 14a.

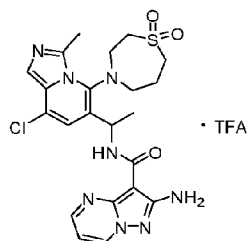
Tabelul 14.

			
Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
155A	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-{8-cloro-5-[(3R,SR)-3,5-dihidroxipiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de doi diastereomeri preparați)		Calculat pentru $C_{21}H_{24}ClN_8O_3$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 471,2$; găsit: 471,1
155B	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-{8-cloro-5-[(3R,5S)-3,5-dihidroxipiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de doi diastereomeri preparați)		Calculat pentru $C_{21}H_{24}ClN_8O_3$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 471,2$; găsit: 471,2
156	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-{8-cloro-5-[(3R,5R)-3-fluoro-5-hidroxipiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de doi diastereomeri preparați)		Calculat pentru $C_{21}H_{23}ClFN_8O_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 473,2$; găsit: 473,1
157	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-{8-cloro-5-[(3S,SR)-3-ciano-5-hidroxipiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de doi diastereomeri preparați)		Calculat pentru $C_{22}H_{23}ClN_9O_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 480,2$; găsit: 480,1

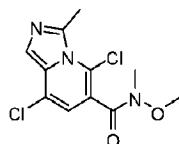
Tabelul 14a.

Ex. nr.	1H RMN
156	1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,90 - 9,72 (m, 0,5H), 9,29 - 9,13 (m, 0,5H), 8,71 - 8,65 (m, 1H), 8,57 - 8,51 (m, 1H), 7,41 (s, 0,5H), 7,39 (s, 0,5H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 5,51-5,41 (m, 1H), 5,18 - 5,07 (m, 0,5H), 5,06 - 4,97 (m, 0,5H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 3,88 - 3,21 (m, 4H), 2,50 - 1,69 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H), 1,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 1,5H)

- 15 **Exemplul 158.** Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

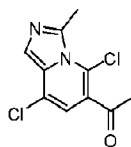


Etapa 1. 5,8-Dicloro-N-metoxi-N,3-dimetilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă



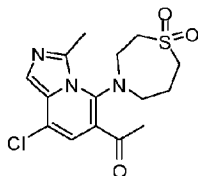
La 6-(aminometil)-2,5-dicloro-N-metoxi-N-metilnicotinamidă (700 mg, 3 mmol, din Exemplul 130, Etapa 4) și *N,N*-diizopropiletilamină (1,2 mL, 6,6 mmol) în DMF (6,4 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (380 μ L, 4,0 mmol). După 30 minute, s-a adăugat soluția saturată de NaHCO_3 și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, apoi saramură, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Produsul brut a fost agitat la temperatura camerei cu clorură de fosforil (7,1 mL, 76 mmol) timp de o oră. Clorura de fosforil a fost îndepărtată de pe evaporatorul rotativ și s-a adăugat gheață zdrobită la flacon. S-a adăugat Na_2CO_3 solid pentru a obține pH = 7. Amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 550 mg, 70%. LCMS calculat pentru $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 288,0; găsit 288,1.

Etapa 2. 1-(5, 8-Dicloro-3-metilimidazo[1, 5-a]piridin-6-il)etanonă



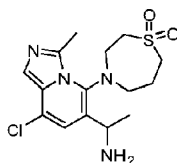
S-a adăugat 3,0 M metilclorură de magneziu în THF (4 mL, 10 mmol) la o soluție de 5,8-dicloro-N-metoxi-N,3-dimetilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă (1,1 g, 3,8 mmol) în THF (20 mL) la 0°C. După 2 ore, baia a fost îndepărtată și amestecul a fost încălzit la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost rerăcit la 0°C și s-a adăugat 3,0 M metilclorură de magneziu în THF (1,26 mL, 3,8 mmol). Baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost rerăcit la 0°C și s-a adăugat 1,0 N HCl (2 mL, 2 mmol). Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO_4 , filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 0,80 g, 90%. LCMS calculat pentru $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 243,0; găsit 243,1.

Etapa 3. 1-(8-Cloro-5-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etan-1-onă



1-(5,8-Dicloro-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (20 mg, 0,09 mmol), sare HCl de 1,4-tiazepan 1,1-dioxid (30 mg, 0,2 mmol, enamină) și *N,N*-diizopropiletilamină (40 μ L, 0,3 mmol) în MeCN (1 mL) au fost încălzite la 150°C la microunde timp de 3 ore. După răcire, amestecul de reacție a fost partiționat între EtOAc și apă. Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 , filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 25 mg, 80%. LCMS calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 356,1; găsit 356,1.

Etapa 4. 1-[8-Cloro-5-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanamină (amestec racemic preparat)

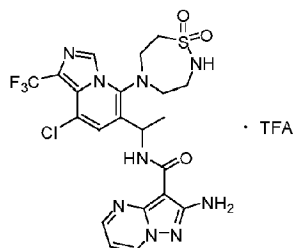


S-a adăugat tetraizopropoxid de titan (200 μ L, 0,5 mmol) la un amestec de 1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanonă (30 mg, 0,09 mmol) în 2,0 M amoniac în etanol (3 mL, 6 mmol). Reacția a fost agitată la 65°C într-o eprubetă etanșată peste noapte. S-a adăugat borohidru de sodiu (10 mg, 0,3 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 1 oră. S-a adăugat o soluție de 1N hidroxid de amoniu și s-a format un precipitat care a fost separat prin filtrare și clătit cu acetonitril. Produsul brut obținut prin evaporarea filtratului a fost partiționat între apă și EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO_4 , filtrat și concentrat pentru a da produsul care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 20 mg, 60%. LCMS calculat pentru $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 357,1$; găsit 357,1.

Etapa 5. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

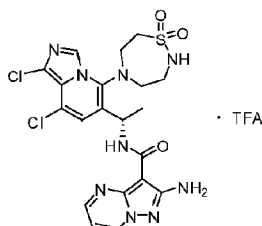
Începând cu 1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanamină (racemic) (20 mg, 0,06 mmol), a fost utilizată metoda din Exemplul 26, Etapa 12 pentru a furniza compusul din titlu. Randament: 5 mg. LCMS calculat pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_8\text{O}_3\text{S}$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 517,2$; găsită 517,1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (dd, $J = 6,8, 1,3$ Hz, 1H), 8,58 - 8,54 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,36 (s, 0,4H), 7,33 (s, 0,6H), 6,98 (dd, $J = 6,4, 4,7$ Hz, 1H), 5,59 (q, $J = 6,6$ Hz, 0,4H), 5,51 (q, $J = 7,0$ Hz, 0,6H), 4,18 - 3,34 (m, 8H), 3,07 (s, 1,8H), 3,05 (s, 1,2H), 2,60 - 2,20 (m, 2H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Exemplul 159. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)-1-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

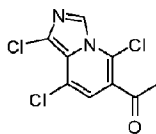


La sarea trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (0,023 g, 0,037 mmol, din Exemplul 149) și bis(trifluorometansulfonat) de zinc (0,037 g, 0,11 mmol, Aldrich) în CHCl_3 (0,6 mL) și H_2O (0,150 mL) la 0°C s-a adăugat hidroperoxid de *terț*-butil (0,025 mL, 0,19 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și agitat peste noapte. Reacția a fost prelucrată prin partiționare între EtOAc și apă. Stratul apos a fost extras cu două porții suplimentare de EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. DMF și MeOH au fost utilizate pentru a reconstitui reziduul, care a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 2). Randament: 2 mg. LCMS calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$ monoizotopic ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 572,1$; găsit 572,2. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (dd, $J = 6,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,66 (s, 0,5H), 8,63 (s, 0,5H), 8,57 - 8,54 (m, 1H), 7,38 (s, 0,5H), 7,34 (s, 0,5H), 6,98 (dd, $J = 6,8, 4,7$ Hz, 1H), 5,70 (q, $J = 6,8$ Hz, 0,5H), 5,63 (q, $J = 6,9$ Hz, 0,5H), 4,17 - 3,34 (m, 8H), 1,63 (d, $J = 7,4$ Hz, 1,5H), 1,61 (d, $J = 7,3$ Hz, 1,5H).

Exemplul 160. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[(1S)-1-[1,8-dicloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec scalemic preparat)

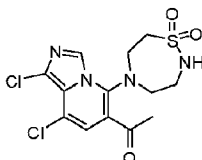


Etapa 1. 1-(1,5,8-Tricloroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă



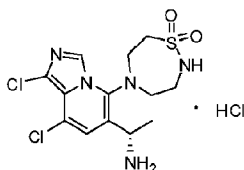
1-(5,8-Dicloroimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etanona (0,300 g, 1,31 mmol, din Exemplul 130, Etapa 7) în DMF (10 mL) a fost tratată cu *N*-clorosuccinimidă (0,19 g, 1,4 mmol). Reacția a fost agitată peste noapte. S-a adăugat o porțiune suplimentară de *N*-clorosuccinimidă (0,040 g, 0,29 mmol) și reacția a fost agitată timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu trei porții de EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-75% EtOAc/hexani). Randament: 0,24 g, 70%. LCMS calculat pentru C₉H₆ON₂Cl₃ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 263,0; găsit 262,9.

Etapa 2. 1-[1,8-Dicloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etanonă



Un amestec de 1-(1,5,8-tricloroimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etanonă (50,0 mg, 0,190 mmol), 1,2,5-tiadiazepan 1,1-dioxid (0,074 g, 0,25 mmol, 1:1 din masă cu TEA, preparat cum s-a descris în WO2014/009295) și *N,N*-diizopropiletilamină (0,10 mL, 0,57 mmol) în acetonitril (1,4 mL) a fost încălzit la 70°C timp de 2,5 ore. S-a adăugat suplimentare 1,2,5-tiadiazepan 1,1-dioxid (0,074 g, 0,25 mmol) și s-a continuat încălzirea timp de 2 ore. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu trei porții de EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost triturat cu MeOH pentru a da o pulbere galbenă. Randament: 0,055 g, 77%. LCMS calculat pentru C₁₃H₁₅O₃N₄SCl₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 377,0; găsit 377,0.

Etapa 3. Sare clorhidrat de (1*S*)-1-[1,8-dicloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etanamină (amestec scalemic preparat)



La o soluție de 1-[1,8-dicloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etanonă (27 mg, 0,072 mmol) și (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (87 mg, 0,72 mmol, Aldrich) în 1,1 mL ciclopentil metil eter (CPME) s-a adăugat tetraizopropoxid de titan (0,063 mL, 0,21 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 6 ore. S-au adăugat suplimentar CPME (1,5 mL), (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (20 mg, 0,17 mmol) și Ti(OiPr)₄ (30 μL, 0,1 mmol) și reacția a fost încălzită peste noapte. S-a adăugat a treia porțiune de (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamidă (20 mg, 0,17 mmol) și de Ti(OiPr)₄ (30 μL, 0,1 mmol) și s-a continuat încălzirea timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-au adăugat etanol (0,5 mL, 8 mmol) și borohidru de sodiu (15 mg, 0,40 mmol, pulbere, într-o porție). După 15 minute, baia a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost încălzit rapid la temperatura ambiantă. Reacția a fost stinsă prin adăugarea în picătură de apă. Amestecul a fost diluat cu apă și a fost extras cu trei porții de EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 2) și eluentul evaporat. Sulfinamida obținută (0,020 g, 0,034 mmol) a fost dizolvată în MeOH (1,0 mL) și tratată cu 4,0 M HCl în dioxan (1,0 mL, 4,0 mmol). După agitare timp de 45 minute, volatilele au fost îndepărtate *in vid* pentru a da produsul brut ca sare HCl, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 16 mg. LCMS calculat pentru C₁₃H₁₈Cl₂N₅O₂S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 378,1; găsit 378,1.

Etapa 4. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-[(1*S*)-1-[1,8-dicloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec scalemic preparat)

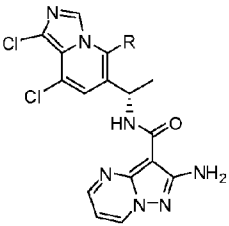
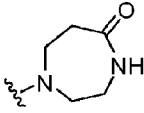
S-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (20 μL, 0,1 mmol) la acidul 2-[(*terf*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxilic (15 mg, 0,055 mmol, J&W Pharmlab) și hexafluorofosfatul de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il) uroniu (24 mg, 0,063 mmol) în DMF (1 mL). După agitare timp de 10 minute, s-a adăugat în picătură (1*S*)-1-[1,8-dicloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etanamină (16 mg, 0,042 mmol) în DMF (1 mL). Reacția a fost agitată timp de 1 oră. Reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. S-a adăugat acid trifluoroacetic (1 mL) la o

soluție de produs brut în DCM (1 mL). După agitare timp de 1 oră, volatilele au fost îndepărtate *in vid* și produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 2). Randament: 6 mg. LCMS calculat pentru $C_{20}H_{22}O_3N_9SCl_2$ (M+H)⁺: m/z = 538,1; găsit 538,0. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 0,5H), 8,42 (s, 0,5H), 7,04 (s, 0,5H), 6,99 (s, 0,5H), 6,97 (dd, J = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 5,68 (q, J = 6,9 Hz, 0,5H), 5,60 (q, J = 6,9 Hz, 0,5H), 4,04 - 3,32 (m, 8H), 1,60 (d, J = 7,5 Hz, 1,5H), 1,58 (d, J = 7,3 Hz, 1,5H).

Exemplul 161.

Exemplul 161 din Tabelul 15 au fost preparate prin metoda din Exemplul 160, utilizând o amină substituită adecvat în Etapa 2. Datele RMN pentru compusul din Tabelul 15 sunt prevăzute în Tabelul 15a.

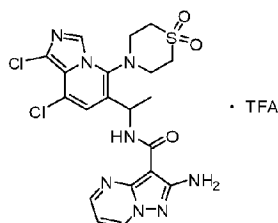
Tabelul 15.

			
Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
161	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-([1,8-dichloro-5-(5-oxo-1,4-diazepan-1-yl)imidazo[1,5-a]pyridin-6-yl]etil)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamidă (amestec scalemic preparat)		Calculat pentru $C_{21}H_{22}Cl_2N_9O_2$ monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 502,1; găsit: 502,1

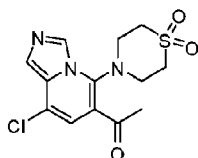
Tabelul 15a.

Ex. nr.	¹ H RMN
161	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,69 - 8,65 (m, 1H), 8,54 (m, J = 3,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 0,5H), 8,43 (s, 0,5H), 7,00 (s, 0,5H), 6,99 (s, 0,5H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 5,58 - 5,50 (m, 1H), 3,71 - 3,32 (m, 6H), 2,96 - 2,78 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

Exemplul 162. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-[1,8-dichloro-5-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



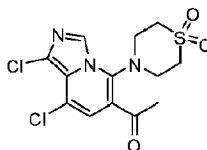
Etapa 1. 1-[8-Cloro-5-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il] etanonă



Un amestec de 1-(5,8-dichloroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (30 mg, 0,1 mmol, Exemplul 130, Etapa 7), N,N-diizopropiletilamină (70 μL, 0,4 mmol) și tiormorfolin 1,1-dioxid (40 mg, 0,3 mmol, TCI) în MeCN (1 mL) a fost încălzit la microunde până la 150°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost partiționat între EtOAc și apă și straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc

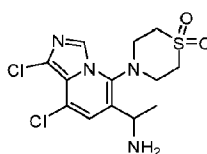
în hexani). Randament: 30 mg, 70%. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{15}ClN_3O_3S$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 328,0$; găsit 328,1.

Etapa 2. 1-[1,8-Dicloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il] etanonă



S-a adăugat *N*-clorosuccinimidă (18 mg, 0,13 mmol) la 1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanonă (40 mg, 0,1 mmol) în DMF (1 mL). Reacția a fost încălzită până la 70°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, reacția a fost diluată cu EtOAc și apă, și straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe $MgSO_4$, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 30 mg, 80%. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{14}Cl_2N_3O_3S$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 362,0$; găsit 362,1.

Etapa 3. 1-[1,8-Dicloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il] etanamină (amestec racemic preparat)

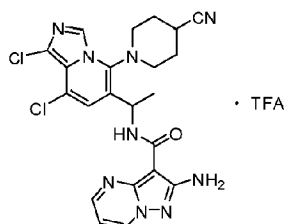


S-a adăugat tetraizopropoxid de titan (100 μ L, 0,4 mmol) la un amestec de 1-[1,8-dicloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanonă (20 mg, 0,06 mmol) în 2,0 M amoniac în etanol (3 mL, 5 mmol). Reacția a fost agitată la 65°C într-un vas etanșat peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat borohidru de sodiu (7 mg, 0,2 mmol). Când a fost completă, reacția a fost stinsă prin adăugarea de 1N soluție de NH_4OH . Amestecul de reacție a fost filtrat și solidul a fost spălat cu MeCN. Filtratul a fost concentrat *in vid* și reziduul a fost partiționat între apă și EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe $MgSO_4$, filtrat și concentrat pentru a da produsul care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 20 mg, 90%. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{17}Cl_2N_4O_2S$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 363,0$; găsit 363,1.

Etapa 4. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-{1-[1,8-dicloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

S-a adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (30 μ L, 0,2 mmol) la un amestec de 1-[1,8-dicloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanamină (20 mg, 0,06 mmol), acid 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilic (20 mg, 0,07 mmol), și hexafluorofosfat de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il) uroni (34 mg, 0,090 mmol) în DMF (2 mL). După agitare timp de 1 oră, reacția a fost diluată cu apă și extrasă cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Reziduul a fost dizolvat în DCM (1 mL) și s-a adăugat TFA (1 mL). Reacția a fost agitată timp de 1 oră și volatilele au fost îndepărtate *in vid*. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 2). Randament: 5 mg. LCMS calculat pentru $C_{20}H_{21}Cl_2N_8O_3S$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 523,1$; găsit 523,1. 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,92 (dd, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (dd, $J = 4,5, 1,5$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,7, 4,6$ Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,30 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,07 - 3,19 (m, 8H), 1,55 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

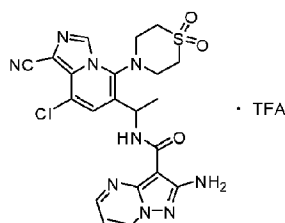
Exemplul 163. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-{1-[1,8-dicloro-5-(4-cianopiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



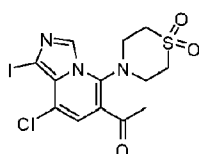
Compusul din titlu a fost preparat prin metoda din Exemplul 162, substituind piperidin-4-carbonitrilul (29 mg, 0,26 mmol, Aldrich) cu amină și Cs_2CO_3 (100 mg, 0,4 mmol) pentru baza din Etapa 1 și efectuând reacția din Etapa 1 la 70°C la microunde timp de 1 oră. LCMS calculat pentru

$C_{22}H_{22}Cl_2N_9O$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 498,1$; găsit 498,1. 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,94 - 8,87 (m, 1H), 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,47 (s, 0,5H), 8,42 (s, 0,5H), 8,10 - 8,01 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,42 (br s, 2H), 5,45 - 5,37 (m, 0,5H), 5,32 - 5,24 (m, 0,5H), 3,59 - 2,96 (m, 5H), 2,20 - 1,85 (m, 4H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

- 5 **Exemplul 164. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-(1-[8-cloro-1-ciano-5-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)**

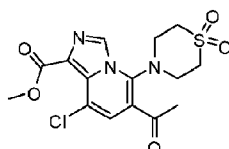


- 10 **Etapa 1. 1-[8-Cloro-5-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)-1-iodoimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etanonă**



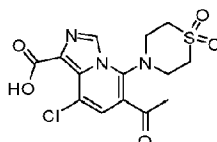
- 15 La o soluție de 1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etanonă (200 mg, 0,6 mmol, Exemplul 162, Etapa 1) în DMF (1,6 mL) s-a adăugat *N*-iodosuccinimidă (151 mg, 0,671 mmol) și reacția a fost agitată timp de 1 oră. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de soluție saturată de $NaHCO_3$. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractul a fost spălat cu apă, urmat de saramură, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 300 mg, 100%. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{14}ClIN_3O_3S$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 453,9$; găsit 453,9.

- 20 **Etapa 2. 6-Acetil-8-cloro-5-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilat de metil**



- 25 La un amestec de 1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)-1-iodoimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]etanonă (300 mg, 0,7 mmol) în MeOH (8 mL) și DMF (5 mL) s-a adăugat trietilamină (0,24 mL, 1,7 mmol) și amestecul a fost degazat cu un curent de azot timp de 5 minute. S-a adăugat [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan (1:1) (60 mg, 0,07 mmol). Soluția a fost saturată cu monoxid de carbon prin barbotarea gazului prin subsuprafața de reacție utilizând un balon de CO. Flaconul a fost încălzit la 60°C timp de 2 ore sub o atmosferă de CO furnizată de către balon. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și agitată peste noapte. Amestecul a fost partiționat între apă și EtOAc. Stratul apos a fost extras cu o porțiune suplimentară de EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 0,18 g, 70%. LCMS calculat pentru $C_{15}H_{17}ClIN_3O_5S$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 386,1$; găsit 386,1.

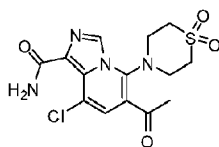
- 30 **Etapa 3. Acid 6-acetil-8-cloro-5-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilic**



- 35 La 6-acetil-8-cloro-5-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carboxilatul de metil (200 mg, 0,5 mmol) în MeOH (10 mL) și THF (10 mL) s-a adăugat hidroxid de litiu (50 mg, 2 mmol) în apă (3 mL). După agitare timp de 1 oră, s-a adăugat suplimentar hidroxid de litiu (25 mg, 1,0 mmol) în apă (2 mL) și reacția a fost agitată timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat *in vacuo* la jumătate din volumul original. S-a adăugat apoi apă și amestecul apos bazic a fost spălat cu EtOAc pentru a îndepărta impuritățile. Stratul apos a fost apoi acidulat la pH = 4 prin adăugare de 1N HCl. Amestecul apos acidulat a fost extras o dată cu EtOAc, și de trei ori cu 5% iPrOH în DCM pentru a obține produsul dorit.

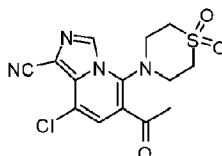
Extracțele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 60 mg, 30%. LCMS calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ monoizotopic $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 372,0$; găsit 372,1.

Etapa 4. 6-Acetil-8-cloro-5-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamidă



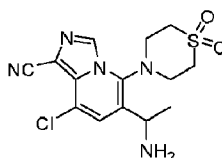
La un amestec de acid 6-acetil-8-cloro-5-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxilic (60 mg, 0,2 mmol), clorură de amoniu (20 mg, 0,3 mmol) și hexafluorofosfat de N,N,N',N' -tetrametil- O -(7-azabenzotriazol-1-il)uroniu (100 mg, 0,3 mmol) în DMF (3 mL) s-a adăugat N,N -diizopropiletilamină (100 μL , 0,6 mmol). După agitare peste noapte, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și spălat cu apă. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu EtOAc. Extracțele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-5% MeOH/DCM). Randament: 50 mg, 80%. LCMS calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ monoizotopic $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 371,1$; găsit 371,2.

Etapa 5. 6-Acetil-8-cloro-5-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril



Un amestec de 6-acetil-8-cloro-5-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboxamidă (50 mg, 0,1 mmol) și TEA (200 μL , 1 mmol) în DCM (2 mL) la 0°C a fost tratat cu triclorură de cloroacetil (60 μL , 0,5 mmol). După 15 minute, reacția a fost stinsă prin adăugarea de soluție saturată de NaHCO_3 și extrasă cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 , filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 15 mg, 30%. LCMS calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ monoizotopic $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 353,0$; găsit 353,1.

Etapa 6. 6-(1-Aminoetil)-8-cloro-5-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril (amestec racemic preparat)

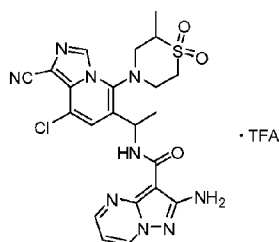


S-a adăugat tetraizopropoxid de titan (40 μL , 0,1 mmol) la 6-acetil-8-cloro-5-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril (15 mg, 0,042 mmol) în 2,0 M amoniac în etanol (2 mL, 4 mmol). Reacția a fost încălzită până la 65°C într-un vas de reacție etanșat peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat borohidru de sodiu (5 mg, 0,1 mmol). După 1 oră, s-a adăugat o porțiune suplimentară de NaBH_4 și reacția a fost agitată timp de o altă oră. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de 1N NH_4OH , și solidele formate au fost îndepărtate prin filtrare și spălate cu acetonitril. Reziduul obținut prin evaporarea solventului din filtrat a fost apoi partiționat între apă și EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO_4 , filtrat și concentrat. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 10 mg, 67%. LCMS calculat pentru $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ monoizotopic $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 354,1$; găsit 354,1.

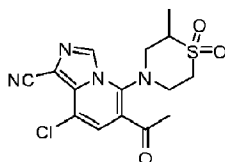
Etapa 7. Sare trifluoroacetat de 2-amino- N -{1-[8-cloro-1-ciano-5-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 6-(1-aminoetil)-8-cloro-5-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril (10 mg, 0,03 mmol), a fost urmată metoda din Exemplul 26, Etapa 12 pentru a da compusul din titlu. Randament: 2 mg. LCMS calculat pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_9\text{O}_3\text{S}$ monoizotopic $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z = 514,1$; găsit 514,1. ^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,92 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,57 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 5,34 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 3H), 3,61 - 3,53 (m, 1H), 1,58 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Exemplul 165. Sare trifluoroacetat de 2-amino- N -(1-(8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de patru diastereomeri preparați)

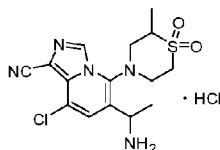


Etapa 1. 6-Acetil-8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril (amestec racemic preparat)



1-[8-Cloro-1-iodo-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il] etanona a fost preparată din 1-(5,8-dicloroimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etanonă (Exemplul 130, Etapa 7) și 2-metil-tiomorfolină 1,1-dioxid (Enamină) prin metoda din Exemplul 162, Etapa 1 urmată de iodinare cum s-a descris în Exemplul 164, Etapa 1. Un amestec de 1-[8-cloro-1-iodo-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etanonă (0,050 g, 0,107 mmol) și cianură de cupru(I) (0,029 g, 0,321 mmol) în DMF (2 mL) a fost încălzit la 130°C la microunde timp de 80 minute. După răcire, a fost adăugată apă și amestecul a fost extras cu DCM (2x). Extractele organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 20 mg, 51%. LCMS calculat pentru C₁₅H₁₆ClN₄O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 367,1; găsit 367,1.

Etapa 2. Sare HCl de 6-(1-aminoetil)-8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril (amestec de patru diastereomeri preparați)

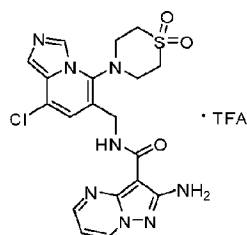


S-a adăugat izopropoxid de titan(IV) (0,073 mL, 0,245 mmol) la un amestec de 6-acetil-8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril (0,030 g, 0,082 mmol) și 2-metilpropan-2-sulfinamidă racemică (0,099 g, 0,818 mmol) în ciclopentil metil eter (1,90 mL). Amestecul a fost încălzit peste noapte la 100°C într-o fiolă etanșată. După răcire, amestecul a fost diluat cu EtOH (1 mL) și tratat cu borohidru de sodiu (9,3 mg, 0,25 mmol). După agitare timp de 1 oră, amestecul de reacție a fost turnat în saramură, și solidele au fost separate prin filtrare. Solidele au fost spălate cu EtOAc. Straturile de filtrat au fost separate, și stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS calculat pentru C₁₉H₂₇ClN₅O₃S₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 472,1; găsit 472,1. S-a adăugat 4N HCl în dioxan (2 mL) la N-(1-(8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil-2-metilpropan-2-sulfinamidă). Amestecul a fost agitat timp de 1 oră și volatilele au fost îndepărtate *in vacuo* pentru a da produsul ca sare HCl. Randament: 26 mg, 79%. LCMS calculat pentru C₁₅H₁₉ClN₅O₃S₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 368,1; găsit 368,1.

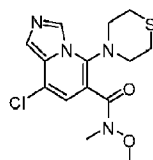
Etapa 3. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de patru diastereomeri preparați)

Utilizând sare HCl de 6-(1-aminoetil)-8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril (15 mg, 0,037 mmol), a fost urmat Exemplul 26, Etapa 12 pentru a da compusul din titlu. Randament: 4 mg. LCMS calculat pentru C₂₂H₂₃ClN₉O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 528,1; găsit 528,1.

Exemplul 166. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-([8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

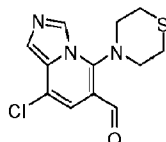


Etapa 1. 8-Cloro-N-metoxi-N-metil-5-tiomorfolin-4-ylimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă



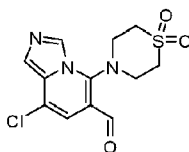
5 Un amestec de 5,8-dicloro-N-metoxi-N-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă (0,20 g, 0,73 mmol, Exemplul 130, Etapa 6), tiomorfolină (0,28 mL, 2,9 mmol, Aldrich) și N,N-diizopropiletilamină (0,45 mL, 2,6 mmol) în acetonitril (7 mL) a fost încălzit la 120°C la microunde timp de 1,5 ore. Volatilele au fost îndepărtate *in vid* și produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-50% EtOAc/hexani). Randament: 0,23 g, 92%. LCMS calculat pentru C₁₄H₁₈ClN₄O₂S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 341,1; găsit 341,0.

Etapa 2. 8-Cloro-5-tiomorfolin-4-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-carbaldehidă



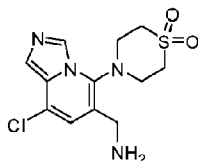
15 La 8-cloro-N-metoxi-N-metil-5-tiomorfolin-4-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă (0,18 g, 0,53 mmol) în THF (12 mL) la -78°C s-a adăugat 1,0 M hidrură de diizobutilaluminii în hexani (2,1 mL, 2,1 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 1,5 ore la -78°C, și s-a adăugat suplimentar 1,0 M hidrură de diizobutilaluminii în hexani (2,1 mL, 2,1 mmol) și reacția a continuat timp de 2 ore. Reacția a fost apoi stinsă la -78°C prin adăugarea în picătură de MeOH. S-a adăugat soluție de sare Rochelle saturată și amestecul a fost agitat timp de 30 minute la temperatura camerei. Amestecul a fost apoi extras cu EtOAc. Extractul a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-50% EtOAc în hexani). Randament: 0,091 g, 49%. LCMS calculat pentru C₁₂H₁₃ClN₃OS monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 282,0; găsit 282,1.

Etapa 3. 8-Cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-carbaldehidă



25 8-Cloro-5-tiomorfolin-4-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-carbaldehidă (91 mg, 0,26 mmol) în acetat de etil (7 mL) a fost tratată cu acid m-cloroperbenzoic (89 mg, 0,52 mmol). După agitare timp de 1 oră, solventul a fost îndepărtat *in vid*. Produsul brut a fost dizolvat într-un amestec de MeCN și MeOH și purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 10). Randament: 34 mg, 42%. LCMS calculat pentru C₁₂H₁₃ClN₃O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 314,0; găsit 314,0.

Etapa 4. 1-[8-Cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il] metanamină



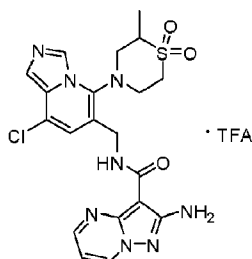
35 S-a adăugat tetraizopropoxid de titan (30 μL, 0,1 mmol) la un amestec de 8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-carbaldehidă (8,0 mg, 0,025 mmol) în 2,0M amoniac în etanol (1 mL, 2 mmol). Reacția a fost agitată la 65°C într-un vas de reacție etanșat timp de 70 minute. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, și s-a adăugat borohidru de sodiu (3 mg, 0,08 mmol) și reacția a fost agitată la 0°C timp de 30 minute. O cantitate mică de soluție 1N NH₄OH a fost adăugată, urmată de

acetonitril (5 mL). Precipitatul solid a fost îndepărtat prin filtrare și spălat cu acetonitril. Filtratul a fost concentrat pentru a da produsul brut ca solid care a fost suspendat în 10% IPA în DCM (50 mL). Solidul produs a fost obținut prin filtrare. Randament: 7,9 mg, 98%. LCMS calculat pentru $C_{12}H_{16}ClN_4O_2S$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 315,1$; găsit 315,0.

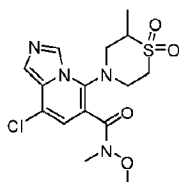
Etapa 5. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]metil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Utilizând 1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il] metanamină (7,9 mg, 0,025 mmol), a fost urmată procedura din Exemplul 26, Etapa 12 pentru a da compusul din titlu. Randament: 5,1 mg. LCMS calculat pentru $C_{19}H_{20}ClN_8O_3S$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 475,1$; găsit 475,1. 1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 8,92 (dd, $J = 6,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 4,5, 1,5$ Hz, 1H), 8,29 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,7, 4,5$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,83 - 3,67 (m, 4H), 3,67 - 3,53 (m, 2H), 3,40 - 3,28 (m, 2H).

Exemplul 167. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-((8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

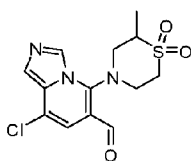


Etapa 1. 8-Cloro-N-metoxi-N-metil-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormorfolino)imidazo [1,5-a]piridin-6-carboxamidă (amestec racemic preparat)



Un amestec de 5,8-dicloro-N-metoxi-N-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă (150 mg, 0,547 mmol, Exemplul 130, Etapa 6), sare HCl de 2-metiltiormorfolină 1,1-dioxid (203 mg, 1,09 mmol, enamină) și N,N-diizopropiletilamină (0,191 mL, 1,094 mmol) în acetonitril (3,0 mL) a fost încălzit la microunde până la 170°C timp de 12 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-80-100% EtOAc în hexani). Randament: 91 mg, 43%. LCMS calculat pentru $C_{15}H_{20}ClN_4O_4S$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 387,1$; găsit 387,1.

Etapa 2. 8-Cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-carbaldehidă (amestec racemic preparat)



8-Cloro-N-metoxi-N-metil-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamida (20 mg, 0,052 mmol) în THF (1,0 mL) la -78°C a fost tratată cu DIBAL-H (1,0 M în hexani, 0,310 mL, 0,310 mmol). După 50 minute la -78°C, reacția a fost stinsă prin adăugarea în picătură de apă și s-a adăugat un gram de sare Rochelle. Reacția a fost încălzită la temperatura camerei și s-a adăugat DCM (5 mL). Amestecul a fost agitat timp de 30 minute și a fost uscat prin adăugarea de $MgSO_4$ anhidru. S-a adăugat acetonitril (5 mL) și amestecul a fost filtrat prin Celite®. Filtratul a fost concentrat pentru a da produsul care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 13,3 mg, 78%. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{15}ClN_3O_3S$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 328,0$; găsit 328,1.

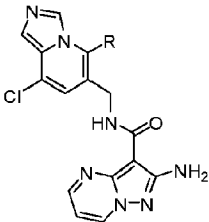
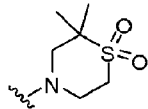
Etapa 3. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-((8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-carbaldehidă (13 mg, 0,040 mmol), a fost urmat Exemplul 166, Etapele 4 și 5 pentru a da compusul din titlu. Randament: 4,8 mg. LCMS calculat pentru $C_{20}H_{22}ClN_8O_3S$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 489,1$; găsit 489,2.

Exemplul 168.

Exemplul 168 din Tabelul 16 a fost preparat prin metoda din Exemplul 167. Datele RMN ale compusului din Tabelul 16 sunt prevăzute în Tabelul 16a.

Tabelul 16.

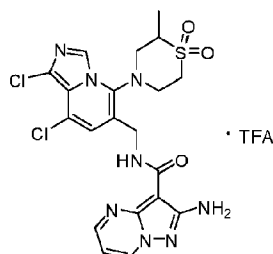
			
Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
168	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -((8-cloro-5-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiormolino)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru $C_{21}H_{24}ClN_8O_3S$ monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 503,1; găsit: 503,1

5 **Tabelul 16a.**

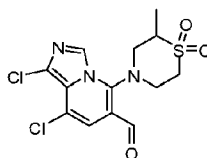
Ex. nr.	¹ H RMN
168	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 9,00 - 8,83 (m, 1H), 8,50 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,28 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,70 (dd, <i>J</i> = 14,9, 6,2 Hz, 1H), 4,53 (dd, <i>J</i> = 14,9, 5,8 Hz, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 1H), 3,81 - 3,62 (m, 3H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 3,41 - 3,28 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

Exemplul 169. sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-((1,8-dicloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormolino)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

10



Etapă 1. 1,8-Dicloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormolino)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-carbaldehidă (amestec racemic preparat)



15

8-Cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormolino)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-carbaldehidă (27mg, 0,082 mmol, Exemplul 167, Etapa 2) în DMF (1,0 mL) a fost tratată cu *N*-clorosuccinimidă (12. mg, 0,091 mmol) la 60°C timp de 20 minute. După răcire la temperatura camerei, s-a adăugat apă și soluția a fost făcută bazică prin adăugarea de soluție saturată de NaHCO₃ (1 mL). S-a adăugat NaCl solid și s-a agitat timp de 10 minute. Precipitatul produs, un solid galben, a fost izolat prin filtrare. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. Randament: 14 mg, 47%. LCMS calculat pentru C₁₃H₁₄Cl₂N₃O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 362,0; găsit 362,0.

20

Etapă 2. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-((1,8-dicloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormolino)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

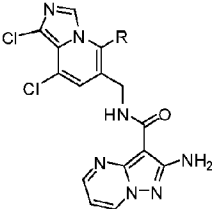
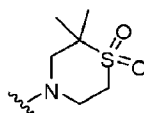
25

Utilizând 1,8-dicloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormolfino)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-carbaldehidă (racemic) (20 mg, 0,039 mmol), a fost urmat Exemplul 166, Etapele 4 și 5 pentru a da compusul din titlu. Randament: 6,3 mg. LCMS calculat pentru C₂₀H₂₁Cl₂N₈O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 523,1; găsit 523,0.

5 **Exemplul 170.**

Exemplul 170 din Tabelul 17 a fost preparat prin metoda din Exemplul 169. Datele RMN ale compusului din Tabelul 17 sunt prezentate în Tabelul 17a.

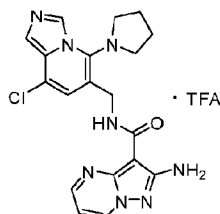
Tabelul 17.

			
Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
170	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -((1,8-dicloro-5-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiormolfin-1-il)metil)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă		Calculat pentru C ₂₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₈ O ₃ S monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 537,1; găsit: 537,1

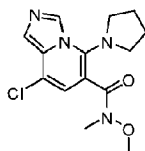
Tabelul 17a.

Ex. nr.	¹ H RMN
170	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8,95 - 8,87 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 - 8,45 (m, 1H), 8,25 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 1H), 6,52 (br s, 2H), 4,63 (dd, <i>J</i> = 14,9, 6,3 Hz, 1H), 4,48 (dd, <i>J</i> = 15,0, 5,7 Hz, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 1H), 3,79 - 3,46 (m, 5H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (s, 3H)

10 **Exemplul 171. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-((8-cloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă**

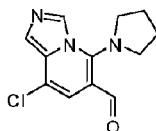


15 **Etapa 1. 8-Cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-carboxamidă**



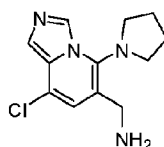
La 5,8-dicloro-*N*-metoxi-*N*-metilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-carboxamidă (50 mg, 0,182 mmol, Exemplul 130, Etapa 6) și carbonat de cesiu (178 mg, 0,547 mmol) în acetonitril (5 mL) s-a adăugat pirolidin (14,27 mg, 0,201 mmol). Reacția a fost încălzită până la 70°C timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost partiționat între apă și EtOAc. Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 45 mg, 80%. LCMS calculat pentru C₁₄H₁₈ClN₄O₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 309,1; găsit 309,1.

25 **Etapa 2. 8-Cloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-carbaldehidă**



La 8-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-carboxamidă (45 mg, 0,146 mmol) în THF (1,0 mL) la -78°C s-a adăugat DIBAL-H (1,0M în hexani, 0,874 mL, 0,874 mmol). După agitare timp de 50 minute la -78°C, reacția a fost stinsă prin adăugarea în picătură de apă și s-a adăugat un gram de sare Rochelle. Baia de răcire a fost îndepărtată și s-a adăugat DCM (5 mL). Amestecul a fost agitat timp de 30 minute, și s-a adăugat MgSO₄ anhidru. Amestecul a fost diluat cu acetonitril (5 mL) și filtrat prin Celite®. Filtratul a fost concentrat și produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. S-a presupus randament teoretic. LCMS calculat pentru C₁₂H₁₃ClN₃O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 250,1; găsit 250,1.

Etapa 3. (8-Cloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)metanamină

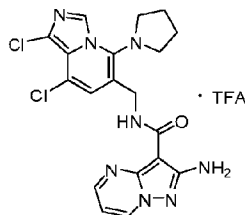


S-a adăugat izopropoxid de titan(IV) (0,213 mL, 0,721 mmol) la o soluție de 8-cloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-carbaldehidă (0,036 g, 0,146 mmol) în 2,0 M amoniac în etanol (2 mL, 4,00 mmol). Amestecul a fost încălzit la 65°C într-o fiolă etanșată timp de 40 minute. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și s-a adăugat borohidruură de sodiu (0,020 g, 0,541 mmol). După 30 minute la 0°C, reacția a fost stinsă prin adăugarea de 1N soluție de NH₄OH. S-a adăugat acetonitril (5 mL) și solidele au fost îndepărtate prin filtrare. Produsul (conținut în filtrat) a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 10). Randament: 20 mg, 48%. LCMS calculat pentru C₁₂H₁₆ClN₄ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 251,1; găsit 251,1.

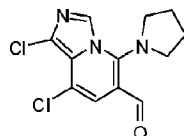
Etapa 4. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-((8-cloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă

Utilizând (8-cloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)metanamină (20 mg, 0,07 mmol), a fost utilizată metoda din Exemplul 26, Etapa 12 pentru a da produsul din titlu. Randament: 5 mg. LCMS calculat pentru C₁₉H₂₀ClN₈O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 411,1; găsit 411,1. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,90 (dd, *J* = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,17 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (dd, *J* = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,36 (t, *J* = 6,2 Hz, 4H), 2,08 (t, *J* = 6,2 Hz, 4H).

Exemplul 172. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-((1,8-dicloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă

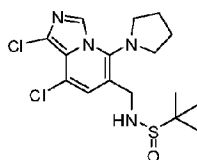


Etapa 1. 1,8-Dicloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-carbaldehidă



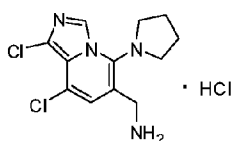
Un amestec de 8-cloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-carbaldehidă (0,050 g, 0,200 mmol, Exemplul 171, Etapa 2) în DMF (3 mL) a fost tratat cu *N*-clorosuccinimidă (0,027 g, 0,200 mmol) la 60°C timp de 3 ore. După răcire, amestecul de reacție a fost partiționat între apă și EtOAc. Extractul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 40 mg, 70%. LCMS calculat pentru C₁₂H₁₂Cl₂N₃O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 284,0; găsit 284,1.

Etapa 2. *N*-((1,8-Dicloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfonamidă



S-a adăugat izopropoxid de titan(IV) (0,063 mL, 0,211 mmol) la un amestec de 1,8-dicloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-carbaldehidă (0,020 g, 0,070 mmol) și 2-metilpropan-2-sulfonamidă (racemică) (0,085 g, 0,704 mmol) în ciclopentil metil eter (3 mL) și reacția a fost încălzită până la 60°C timp de 1 oră într-o fiolă etanșată. După răcire la temperatura camerei, s-au adăugat etanol (1,0 mL) și borohidru de sodiu (8,0 mg, 0,21 mmol) și reacția a fost agitată timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost turnat în soluție saturată de NaCl și amestecul a fost apoi filtrat. Filtrul a fost spălat cu EtOAc. Straturile de filtrat au fost separate și stratul apos a fost extras cu EtOAc. Soluțiile organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 20. mg, 73%. LCMS calculat pentru C₁₆H₂₃Cl₂N₄OS monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 389,1; găsit 389,1.

Etapă 3. Sare HCl de (1,8-Dicloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il) metanamină

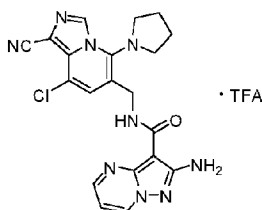


S-a adăugat 4N HCl în dioxan (1 mL, 4,0 mmol) la un amestec de N-((1,8-dicloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (30 mg, 0,077 mmol) în MeOH (1 mL). După 1 oră, solventii au fost îndepărtați *in vid* și reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 10). Randament: 20 mg, randament 81%. LCMS calculat pentru C₁₂H₁₅Cl₂N₄ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 285,1; găsit 285,1.

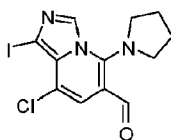
Etapă 4. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-((8-cloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Utilizând sare HCl de (1,8-dicloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il) metanamină (20 mg, 0,06 mmol), a fost urmat Exemplul 26, Etapa 12 pentru a da compusul din titlu. Randament: 10 mg. LCMS calculat pentru C₁₉H₁₉Cl₂N₈O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 445,1; găsit 445,1. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,93 - 8,86 (m, 1H), 8,52 - 8,42 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 6,1, 4,1 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,50 - 3,18 (m, 4H), 2,12 - 1,94 (m, 4H).

Exemplul 173. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-((8-cloro-1-ciano-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

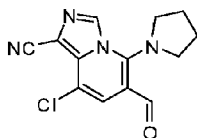


Etapă 1. 8-Cloro-1-iodo-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-carbaldehidă



Un amestec de 8-cloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-carbaldehidă (0,050 g, 0,200 mmol, din Exemplul 171, Etapa 2) și N-iodosuccinimidă (0,050 g, 0,220 mmol) în DMF (3 mL) a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost partiționat între apă și EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 50. mg, 67%. LCMS calculat pentru C₁₂H₁₂ClIN₃O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 376,0; găsit 376,0.

Etapă 2. 8-Cloro-6-formil-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril

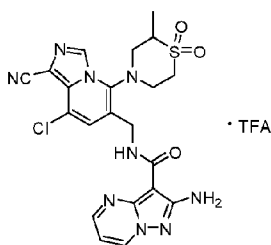


Un amestec de 8-cloro-1-iodo-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-carbaldehidă (0,050 g, 0,13 mmol) și cianură de cupru(I) (0,036 g, 0,399 mmol) în DMF (2 mL) a fost încălzit la 130°C la microunde timp de 80 minute. După răcire, a fost adăugată apă și amestecul a fost extras cu DCM de două ori. Extractele organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS calculat pentru C₁₃H₁₂ClN₄O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 275,1; găsit 275,1.

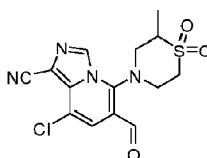
Etapa 3. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-((8-cloro-1-ciano-5-(pirolidin-1-il) imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă

Începând cu 8-cloro-6-formil-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril (0,02 g, 0,073 mmol), au fost urmate Etapele 2 până la 4 din Exemplul 172 pentru a da compusul din titlu. Randament: 5 mg. LCMS calculat pentru C₂₀H₁₉ClN₉O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 436,1; găsit 436,1.

Exemplul 174. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-((8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



Etapa 1. 8-Cloro-6-formil-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo[1,5-a] piridin-1-carbonitril (amestec racemic preparat)

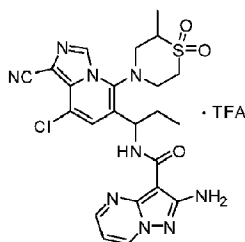


Utilizând 8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-carbaldehidă (racemic, Exemplul 167, Etapa 2), au fost urmate Etapele 1 și 2 din Exemplul 173 pentru a da compusul din titlu. LCMS calculat pentru C₁₄H₁₄ClN₄O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 353,0; găsit 353,0.

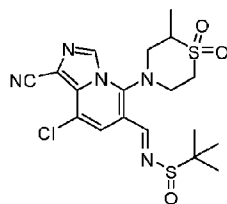
Etapa 2. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-((8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 8-cloro-6-formil-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo[1,5-a] piridin-1-carbonitril (28 mg, 0,079 mmol), au fost urmate Etapele 2 până la 4 din Exemplul 172 pentru a da compusul din titlu. LCMS calculat pentru C₂₁H₂₁ClN₉O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 514,1; găsit 514,2.

Exemplul 175. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de patru diastereomeri preparați)

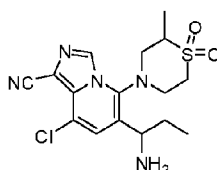


Etapa 1. N-((8-Cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo[1,5-a] piridin-6-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (amestec de diastereomeri preparați)



La un amestec de 8-cloro-6-formil-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino) imidazo[1,5-*a*]piridin-1-carbonitril (28 mg, 0,079 mmol, Exemplul 174, Etapa 1) și 2-metilpropan-2-sulfinamidă (19,24 mg, 0,159 mmol, racemic) în THF (2,0 mL) s-a adăugat izopropoxid de titan(IV) (0,070 mL, 0,24 mmol). Amestecul a fost agitat la 70°C într-o fiolă etanșată timp de 50 minute. Amestecul a fost răcit la 0°C și a fost tratat cu apă (0,50 mL). Amestecul a fost apoi diluat cu 5 mL la fiecare dintre acetonitril și EtOAc. După agitare timp de 10 minute, s-a adăugat Na₂SO₄. Amestecul a fost agitat timp de 5 minute și a fost filtrat prin Celite®. Filtrul ajutător a fost spălat cu EtOAc suplimentar și filtratul a fost concentrat pentru a da produsul brut. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-100% EtOAc în hexani). Randament: 32 mg, 88%. LCMS calculat pentru C₁₈H₂₃ClN₅O₃S₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 456,1; găsit 456,0.

Etapa 2. 6-(1-Aminopropil)-8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo [1,5-*a*]piridin-1-carbonitril (amestec de patru diastereomeri preparați)



N-((8-Cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamide (20 mg, 0,044 mmol) în THF (2,0 mL) la 0°C a fost tratat cu etilclorură de magneziu (2,0 M în eter, 0,175 mL, 0,351 mmol). Baia de răcire a fost îndepărtată și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat timp de 10 minute la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost apoi rerăcit la 0°C și s-a adăugat MeOH (0,5 mL). A fost introdus 4,0 M HCl în dioxan (0,44 mL, 1,8 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 30 minute. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 10). Randament: 12,6 mg, 75%. LCMS calculat pentru C₁₆H₂₁ClN₅O₂S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 382,1; găsit 382,1.

Etapa 3. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)propil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de patru diastereomeri preparați)

Utilizând 6-(1-aminopropil)-8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo [1,5-*a*]piridin-1-carbonitril (amestec de diastereomeri) (12,6 mg, 0,033 mmol), a fost urmată metoda din Exemplul 26, Etapa 12 pentru a da compusul din titlu. Randament: 13,7 mg. LCMS calculat pentru C₂₃H₂₅ClN₉O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 542,1, găsit 542,2.

Exemplul 176.

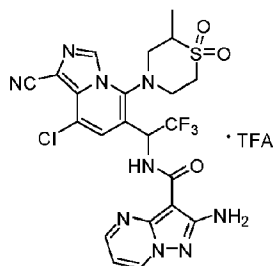
Exemplul 176 din Tabelul 18 a fost preparat prin metoda din Exemplul 175, utilizând bromură de ciclopropilmagneziu în Etapa 2.

Tabelul 18.

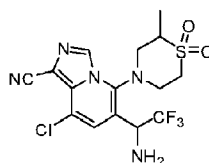
Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
176	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-((8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidiotiomorfolino)imidazo [1,5- <i>a</i>]piridin-6-il)(ciclopropil)metil)pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de patru diastereomeri preparați)		Calculat pentru C ₂₄ H ₂₅ ClN ₉ O ₃ S monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 554,1; găsit: 554,1

Exemplul 177. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de patru diastereomeri preparați)

5



Etapa 1. 6-(1-Amino-2,2,2-trifluoroetil)-8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril (amestec de patru diastereomeri preparați)



10

La *N*-((8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (22 mg, 0,048 mmol, Exemplul 175, Etapa 1) și fluorură de tetrametilamoniu (5,39 mg, 0,058 mmol, Aldrich) în DMF (1,0 mL) la 0°C s-a adăugat trimetil(trifluorometil)silan (0,018 mL, 0,121 mmol, Aldrich). Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 2 ore. S-a adăugat suplimentar trimetil(trifluorometil)silan (23 mg, 0,18 mmol) în porții și s-a agitat reacția timp de 1 oră și 20 minute suplimentare la 0°C. S-a adăugat soluție saturată de NH₄Cl și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate. Reziduul a fost dizolvat în MeOH (1,0 mL), răcit la 0°C și s-a adăugat 4,0 M HCl în dioxan (0,36 mL, 1,4 mmol). După 15 minute, volatilele au fost îndepărtate *in vacuo*. Reziduul a fost dizolvat în MeOH și s-a adăugat trietilamină pentru a neutraliza. Volatilele au fost din nou îndepărtate *in vacuo*. Produsul a fost apoi purificat prin cromatografie rapidă (0-5% MeOH în DCM). Randament: 5,7 mg, 28%. LCMS calculat pentru C₁₅H₁₆ClF₃N₅O₂S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 422,1; găsit 422,1.

15

20

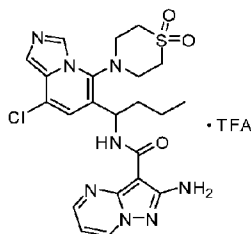
Etapa 2. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec de patru diastereomeri preparați)

25

Utilizând 6-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)-8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-1-carbonitril (5,7 mg, 0,014 mmol), a fost urmată metoda din Exemplul 26, Etapa 12 pentru a da compusul din titlu. Randament: 3,8 mg. LCMS calculat pentru C₂₂H₂₀ClF₃N₉O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 582,1; găsit 582,1.

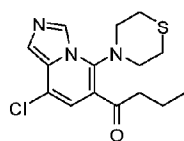
30

Exemplul 178. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]propil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



35

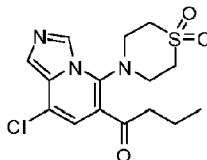
Etapa 1. 1-(8-Cloro-5-tiomorfolin-4-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)butan-1-onă



2,0 M Propilclorură de magneziu în dietil eter (0,14 mL, 0,29 mmol) a fost adăugată la o soluție de 8-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-5-tiomorfolin-4-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-carboxamidă (33 mg, 0,097

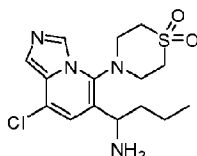
mmol, Exemplul 166, Etapa 1) în THF la 0°C. Reacția a fost agitată timp de o oră la 0°C și apoi lăsată să se agite cu încălzire la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost rerăcită la 0°C și stinsă prin adăugarea de 1,0 M HCl (0,3 mL). Soluția a fost agitată timp de 15 minute. S-a adăugat NaHCO₃ saturată pentru a asigura bazicitatea, și amestecul a fost extras cu EtOAc de trei ori. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-50% EtOAc în hexani). Randament: 12 mg, 38%. LCMS calculat pentru C₁₅H₁₉ClN₃O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 324,1; găsit 324,1.

Etapa 2. 1-[8-Cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]butan-1-onă



1-(8-Cloro-5-tiomorfolin-4-ilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)butan-1-ona (11 mg, 0,035 mmol) în acetat de etil (1 mL) a fost tratată cu acid *m*-cloroperbenzoic (18 mg, 0,11 mmol). Reacția a fost agitată timp de 1 oră și solventul a fost îndepărtat *in vacuo*. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 10) și eluentul evaporat. Randament: 6,0 mg, 48%. LCMS calculat pentru C₁₅H₁₉ClN₃O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 356,1, găsit 356,1.

Etapa 3. 1-[8-Cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]butan-1-amină (amestec racemic preparat)



Cianoborohidruza de sodiu (7,6 mg, 0,12 mmol) a fost adăugată la un amestec de 1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]butan-1-ona (6,0 mg, 0,017 mmol) și acetat de amoniu (28 mg, 0,36 mmol) în MeOH (0,75 mL). Amestecul a fost etanșat și încălzit la 70°C timp de 2 zile. S-au adăugat suplimentar acetat de amoniu (28 mg, 0,36 mmol) și cianoborohidruza de sodiu (7,6 mg, 0,12 mmol) și s-a continuat încălzirea timp de 2 zile. După răcire la temperatura camerei, s-a adăugat NaHCO₃ saturată. Amestecul a fost diluat cu apă și amestecul apos a fost saturat cu NaCl. Amestecul apos a fost extras cu 10% iPrOH în DCM de trei ori. Extractele combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS calculat pentru C₁₅H₂₂ClN₄O₂S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 357,1, găsit 357,1.

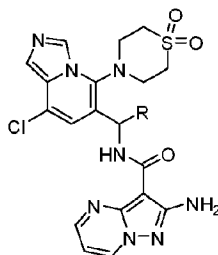
Etapa 4. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]propil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]butan-1-amină, a fost urmată metoda din Exemplul 26, Etapa 12 pentru a furniza compusul din titlu. Randament: 3,1 mg. LCMS calculat pentru C₂₂H₂₆ClN₈O₃S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 517,2, găsit 517,1. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,01 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 6,7, 4,6 Hz, 1H), 5,34 - 5,26 (m, 1H), 4,01 - 3,21 (m, 8H), 2,07 - 1,91 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 1H), 1,58 - 1,44 (m, 1H), 1,43 - 1,27 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Exemplul 179.

Exemplul 179 din Tabelul 19 a fost preparat prin metoda din Exemplul 178, utilizând etilclorură de magneziu în Etapa 1. Datele RMN pentru compuși din Tabelul 19 sunt prezentate în Tabelul 19a.

Tabelul 19.

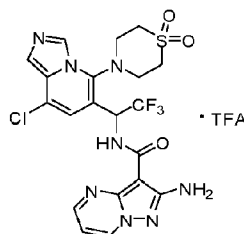


Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
179	Sare trifluoroacetat de 2-amino- <i>N</i> -{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-il]propil}pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru C ₂₁ H ₂₄ ClN ₈ O ₃ S monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 503,1; găsit: 503,1

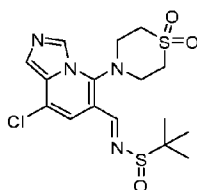
Tabelul 19a.

Ex. nr.	¹ H RMN
179	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,50 (s, 1H), 8,69 (dd, <i>J</i> = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 8,56 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 5,35 (dd, <i>J</i> = 8,9, 6,1 Hz, 1H), 4,21-4,09 (m, 1H), 3,99 - 3,81 (m, 2H), 3,81 - 3,69 (m, 1H), 3,67 - 3,31 (m, 4H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H)

Exemplul 180. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

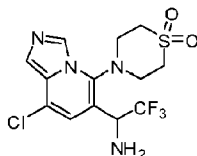


Etapă 1. *N*-{1-(1*E*)-[8-Cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il] metilen}-2-metilpropan-2-sulfinamidă



A fost utilizată metoda din Exemplul 175, Etapa 1, începând cu 8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-carbaldehidă (20 mg, 0,064 mmol, Exemplul 166, Etapa 3) pentru a da compusul din titlu. Randament: 20 mg, 75%. LCMS calculat pentru C₁₆H₂₂ClN₄O₃S₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 417,1; găsit 417,1.

Etapă 2. 1-[8-Cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il]-2,2,2-trifluoroetanamină (amestec racemic preparat)

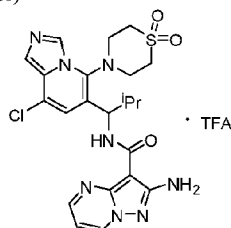


N-{1-(1*E*)-[8-Cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-*a*]piridin-6-il] metilen}-2-metilpropan-2-sulfinamida (10. mg, 0,024 mmol) în THF (1,5 mL) la -45°C, a fost tratată cu fluorură de tetrametilamoniu (2,4 mg, 0,026 mmol, Aldrich), urmată de (trifluorometil)trimetilsilan (4,6 μL, 0,031 mmol, Aldrich) în THF (0,10 mL). Amestecul a fost apoi lăsat să se încălzească la -20°C, și s-a adăugat suplimentar (trifluorometil)trimetilsilan (4,6 μL, 0,031 mmol) în THF (0,1 mL). Soluția a fost încălzită la 0°C și s-au adăugat suplimentar (trifluorometil)trimetilsilan (4,6 μL, 0,031 mmol) și fluorură de tetrametilamoniu (2,4 mg, 0,026 mmol). După 30 minute de agitare la 0°C, s-a adăugat 1N HCl (0,5 mL). Volatilele au fost îndepărtate *in vacuo*. Reziduul a fost dizolvat în MeOH (1,0 mL) și tratat cu 4,0 M HCl în dioxan (0,18 mL, 0,72 mmol) la 0°C timp de 15 minute. Volatilele au fost îndepărtate *in vacuo* și produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 10). Randament: 2,0 mg, 22%. LCMS calculat pentru C₁₃H₁₅ClF₃N₄O₂S monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 383,1; găsit 383,0.

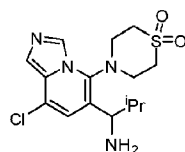
Etapa 3. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

1-[8-Cloro-5-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]-2,2,2-trifluoroetanamină (2,0 mg, 0,0052 mmol) a fost tratată în conformitate cu metoda din Exemplul 26, Etapa 12 pentru a da compusul din titlu. Randament: 1,2 mg. LCMS calculat pentru $C_{20}H_{19}ClF_3N_8O_3S$ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 543,1; găsit 543,1. ¹H RMN(400 MHz, CD₃OD) δ 9,46 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,73 (dd, J = 6,8, 1,5 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 6,8, 4,6 Hz, 1H), 6,70 - 6,54 (m, 1H), 4,13 - 3,31 (m, 8H).

Exemplul 181. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-5-(1,1-dioxidotiormofolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



Etapa 1. 4-(6-(1-Amino-2-metilpropil)-8-cloroimidazo[1,5-a]piridin-5-il) tiormofolină 1,1-dioxid



Utilizând (E)-N-((8-cloro-5-(1,1-dioxidotiormofolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il) metilen)-2-metilpropan-2-sulfonamidă (45 mg, 0,11 mmol, Exemplul 180, Etapa 1), a fost urmată metoda din Exemplul 175, Etapa 2, utilizând izopropilclorură de magneziu (2,0 M în THF, 0,43 mL, 0,86 mmol) pentru a da compusul din titlu. Randament: 4,0 mg, 10%. LCMS calculat pentru $C_{15}H_{22}ClN_4O_2S$ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 357,1; găsit 357,1.

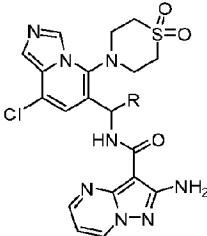
Etapa 2. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-(1-(8-cloro-5-(1,1-dioxidotiormofolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând 4-(6-(1-amino-2-metilpropil)-8-cloroimidazo[1,5-a]piridin-5-il) tiormofolină 1,1-dioxid (4,0 mg, 0,011 mmol), a fost urmată metoda din Exemplul 26, Etapa 12 pentru a da compusul din titlu. Randament: 3,6 mg. LCMS calculat pentru $C_{22}H_{26}ClN_8O_3S$ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 517,2; găsit 517,2. ¹H RMN(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,92 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 5,12 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,94 - 3,25 (m, 8H), 2,27 - 2,14 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Exemplul 182.

Exemplul 182 din Tabelul 20 a fost preparat prin metoda din Exemplul 181, utilizând bromură de ciclopropilmagneziu în Etapa 1. Datele RMN pentru compusul din Tabelul 20 sunt prezentate în Tabelul 20a.

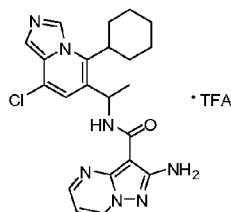
Tabelul 20.

			
Nr. ex.	Nume	R=	LCMS
182	Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-((8-cloro-5-(1,1-dioxidotiormofolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)(ciclopropil)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)		Calculat pentru $C_{22}H_{24}ClN_8O_3S$ monoizotopic (M+H) ⁺ : m/z = 515,1; găsit: 515,1

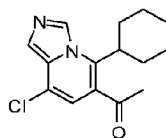
Tabelul 20a.

Ex. nr.	¹ H RMN
182	¹ H RMN (400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 8,95 (s, 1H), 8,93 (dd, <i>J</i> = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, <i>J</i> = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 6,7, 4,5 Hz, 1H), 4,91 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 3,95 - 3,66 (m, 3H), 3,62 - 3,38 (m, 4H), 3,38 - 3,21 (m, 1H), 1,56 - 1,43 (m, 1H), 0,74 - 0,61 (m, 2H), 0,60 - 0,45 (m, 1H), 0,37 - 0,22 (m, 1H)

Exemplul 183. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-[1-(8-cloro-5-ciclohexilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

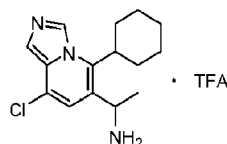


Etapa 1. 1-(8-Cloro-5-ciclohexilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etanonă



La o soluție degazată de 1-(5,8-dicloroimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etanonă (10,0 mg, 0,0436 mmol, Exemplul 130, Etapa 7) în 1,4-dioxan (2 mL) s-a adăugat [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan (1:1) (2 mg, 0,002 mmol) și 0,4 M diciclohexilzinc în eter (0,2 mL, 0,08 mmol). Amestecul rezultat a fost încălzit la 50°C timp de 1 oră. S-au adăugat suplimentar [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan (1:1) (2 mg) și 0,4 M diciclohexilzinc în eter (0,2 mL) și reacția a fost încălzită până la 60°C peste noapte. După răcire, s-a adăugat apă și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe MgSO₄, filtrat și concentrat. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-60% EtOAc în hexani). Randament: 10 mg, 80%. LCMS calculat pentru C₁₅H₁₈ClN₂O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 277,1; găsit 277,1.

Etapa 2. Sare trifluoroacetat de 1-(8-cloro-5-ciclohexilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il) etanamină (amestec racemic preparat)

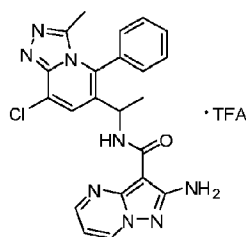


2,0 M Amoniac în etanol (2 mL, 4 mmol) și tetraizopropoxid de titan (50 μL, 0,2 mmol) au fost adăugate la 1-(8-cloro-5-ciclohexilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etanonă (12 mg, 0,043 mmol). Amestecul a fost încălzit la 65°C peste noapte într-o fiolă etanșată. După răcire la temperatura camerei, s-a adăugat borohidru de sodiu (3 mg, 0,07 mmol) și reacția a fost agitată timp de 1 oră. A fost introdus 1N NH₄OH și amestecul a fost diluat cu acetonitril. Precipitatul care s-a format a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost colectat și acetonitrilul a fost îndepărtat *in vacuo*. Reziduul a fost partiționat între apă și EtOAc. Stratul apos a fost extras din nou cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrate. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă/MS (pH = 2). Randament: 5 mg. LCMS calculat pentru C₁₅H₂₁ClN₃O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 278,1; găsit 278,1.

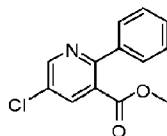
Etapa 3. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-[1-(8-cloro-5-ciclohexilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Sarea trifluoroacetat de 1-(8-cloro-5-ciclohexilimidazo[1,5-*a*]piridin-6-il) etanamină (5 mg, 0,02 mmol) a fost tratată prin metoda din Exemplul 26, Etapa 12 pentru a da compusul din titlu. Randament: 3 mg. LCMS calculat pentru C₂₂H₂₅ClN₇O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 438,2; găsit 438,1.

Exemplul 184. Sare trifluoroacetat de 2-amino-*N*-[1-(8-cloro-3-metil-5-fenil [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)



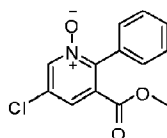
Etapa 1. 5-Cloro-2-fenilnicotinat de metil



5 Un amestec degazat de 2,5-dicloronicotinat de metil (4,25 g, 20,6 mmol), acid fenilboronic (2,77 g, 22,7 mmol, Aldrich), K_2CO_3 (6,13 g, 44,4 mmol) și clorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (1,6 g, 2,3 mmol) în apă (15 mL) și 1,4-dioxan (40 mL) a fost încălzit la 80°C peste noapte. După răcire, amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și apă și filtrat prin Celite®. Stratul apos a fost separat și extras cu două porții suplimentare de EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu apă și saramură, uscate pe

10 Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-80% EtOAc în hexani). Randament: 3,9 g, 76%. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{11}ClNO_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 248,0$; găsit 248,0.

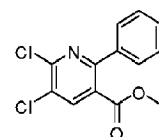
Etapa 2. 5-Cloro-2-fenilnicotinat de metil 1-oxid



15 5-Cloro-2-fenilnicotinatul de metil (3,9 g, 16 mmol) în acid etanperoxoic (8,1 mL, 38 mmol) a fost încălzit la 90°C timp de 3,5 ore. S-a adăugat suplimentar acid etanperoxoic (16,0 mL, 76 mmol) în porții la 1 oră incrementând peste 4 ore. Solventul a fost îndepărtat *in vid* și produsul a fost purificat prin cromatografie rapidă (0-50% EtOAc/hexani). Randament: 2,74 g, 66%. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{11}ClNO_3$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 264,0$; găsit 264,0.

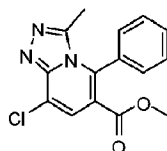
20

Etapa 3. 5,6-Dicloro-2-fenilnicotinat de metil



25 5-Cloro-2-fenilnicotinatul de metil 1-oxid (2,74 g, 10,4 mmol) în clorură de fosforil (27 mL, 290 mmol) a fost încălzit la 90°C timp de 1,5 ore. POC13 a fost evaporat pe evaporatorul rotativ și reziduu a fost supus la cromatografie rapidă (0-30% EtOAc/hexani). Randament: 2,20 g, 75,0%. LCMS calculat pentru $C_{13}H_{10}Cl_2NO_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 282,0$; găsit 282,0.

Etapa 4. 8-Cloro-3-metil-5-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxilat de metil



30 Un amestec de 5,6-dicloro-2-fenilnicotinat de metil (0,500 g, 1,77 mmol) și hidrat de hidrazină (0,10 mL, 2,0 mmol) în etanol (5 mL) a fost încălzit la 75°C timp de 1 oră. S-a adăugat hidrat de hidrazină suplimentar (0,10 mL, 2,0 mmol) și încălzirea a continuat timp de 3,5 ore. S-a adăugat hidrat de hidrazină suplimentar (0,1 mL) și s-a continuat încălzirea timp de 45 minute, apoi s-a întrerupt și

35 amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Volatilele au fost îndepărtate *in vid* și produsul a fost utilizat fără purificare suplimentară în formă de triazol. S-a adăugat trietil ortoacetat (5 mL, 30 mmol) la reziduu și reacția a fost încălzită până la 85°C timp de 1 oră. Volatilele au fost din nou îndepărtate *in vid* pentru a da un solid care a fost utilizat fără purificare suplimentară. S-a presupus randament teoretic. LCMS calculat pentru $C_{15}H_{13}ClN_3O_2$ monoizotopic $(M+H)^+$: $m/z = 302,1$; găsit 302,1.

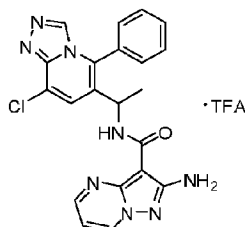
40

Etapă 5. Acid 8-cloro-3-metil-5-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxilic

8-Chloro-3-metil-5-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxilatul de metil (0,524 g, 1,74 mmol) în metanol (10 mL) a fost tratat cu 3,0 M NaOH (2,3 mL, 7,0 mmol). După agitare timp de 20 minute, s-a adăugat 1N HCl pentru a obține pH = 4. Solidul alb produs a precipitat și a fost izolat prin filtrare și uscat la aer. Randament: 0,36 g, 72%. LCMS calculat pentru C₁₄H₁₁ClN₃O₂ monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 288,1; găsit 288,0.

Etapă 6. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-3-metil-5-fenil[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Utilizând acidul 8-cloro-3-metil-5-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxilic, au fost urmate metodele descrise în Etapele 9-12 din Exemplul 26 pentru a da compusul din titlu. LCMS calculat pentru C₂₂H₂₀ClN₈O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 447,1; găsit 447,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,68 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 - 7,47 (m, 4H), 6,97 (dd, J = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 4,79 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul 185. Sare trifluoroacetat de 2-amino-N-[1-(8-cloro-5-fenil[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă (amestec racemic preparat)

Compusul din titlu a fost preparat prin metoda din Exemplul 184, substituind trimortoformiatul de etil cu trietil ortoacetat în Etapa 4. LCMS calculat pentru C₂₁H₁₈ClN₈O monoizotopic (M+H)⁺: m/z = 433,1; găsit 433,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,68 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 - 7,51 (m, 4H), 6,97 (dd, J = 6,8, 4,5 Hz, 1H), 4,97 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemplul A. Test ELISA THP-1 RPS6

Pentru a măsura proteina ribozomală fosforilată S6 (RPS6) în lizatele celulare, celulele THP-1 (leucemie monocitară acută umană) sunt cumpărate de la ATCC (Manassas, VA) și menținute în RPMI cu 10% FBS (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Pentru test, celulele THP-1 sunt înfometate de ser peste noapte în RPMI, apoi placcate în RPMI (2×10⁵ celule/godeu în 90 μL) în plăci tratate cu cultură de țesut cu fund plat cu 96 de godeuri (Corning, Corning, NY), în prezența sau absența unui interval de concentrație al compușilor testați. Plăcile acoperite sunt incubate timp de 2 ore la 37°C, 5% CO₂ apoi tratate cu sau fără 10 nM MCP-1 (MYBioSource, San Diego, CA) timp de 15 minute la 37°C, 5% CO₂. Plăcile sunt centrifugate la 1600 RPM și supernatanții sunt îndepărtați. Celule sunt lizate în tampon de lizare (Cell Signaling, Danvers, MA) cu inhibitor de protează (Calbiochem/EMD, Germania), PMSF (Sigma, St Louis MO), HALTS (Thermo Fisher, Rockford, IL) timp de 30 min pe gheață umedă. Lizatele celulare sunt congelate la -80°C înainte de testare. Lizatele sunt testate în ELISA Fosfo-RPS6 uman/de șoarece/de șobolan (R&D Systems, Inc. Minn, MN). Placa este măsurată utilizând un cititor de microplacă (SpectraMax M5 - Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA) setat la 450 nm cu o corecție a lungimii de undă de 540. Determinarea IC₅₀ este efectuată prin ajustarea curbei procentuale de inhibare a inhibitorului versus log din concentrația inhibitoare utilizând software-ul GraphPad Prism 5.0.

Exemplul B. Test de proximitate al scintilației PI3K-γ**Materiale**

[γ-³³P]ATP (10 mCi/mL) și perlele de scintilație din aglutinină din germenii de grâu (WGA) YSi SPA au fost cumpărate de la Perkin-Elmer (Waltham, MA). Substratul de kinază lipidică, D-myo-Fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilgliceril, 3-O-fosfo legat (PIP₂), CAS 204858-53-7, au fost cumpărate de la Echelon Biosciences (Sare Lake City, UT). Proteina recombinantă umană PI3Kγ (p110γ) a fost cumpărată de la Life technology (Grand Island, NY). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS și CHAPS au fost cumpărate de la Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Reacția kinazei a fost efectuată în plăci albe Bio-one Greiner cu 384 de godeuri din polistiren de la Thermo Fisher Scientific într-un volum final de 25 μL. Inhibitorii au fost mai întâi diluați serial în

DMSO și adăugați la godeurile plăcii înainte de adăugarea altor componente de reacție. Concentrația finală de DMSO în test a fost 2%. Testul PI3K γ a fost efectuat la temperatura camerei în 20 mM MOPS, pH 6,7, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT și CHAPS 0,03%. Reacțiile au fost inițiate prin adăugarea de ATP, amestecul final de reacție a constat din 20 μ M PIP2, 2 μ M ATP, 0,5 μ Ci [γ -³³P] ATP, 13 nM PI3K γ . Reacțiile au fost incubate timp de 120 min și oprite prin adăugarea de 40 μ L perle suspendate SPA în tampon de stingere: 163 mM fosfat de potasiu pH 7,8, 20% glicerol, 25 mM EDTA. Concentrația finală de perle SPA este 1,0 mg/mL. După etanșarea plăcii, plăcile au fost agitate peste noapte la temperatura camerei și centrifugate la 1500 rpm timp de 10 min, radioactivitatea produsului a fost determinată prin contorizarea scintilației pe Topcount (Perkin-Elmer). Determinarea IC₅₀ a fost efectuată prin ajustarea curbei de procente ale activității de control a solventului versus log din concentrația inhibitoroare utilizând software-ul GraphPad Prism 6.0. Datele pentru exemple, obținute utilizând metodele descrise în Exemplul B, sunt furnizate în Tabelul B.

Exemplul C. Test de proximitate al scintilației PI3K δ

Materiale

[γ -³³P]ATP (10 mCi/mL) și perlele de scintilație din aglutinină din germeni de grâu (WGA) YSi SPA au fost cumpărate de la Perkin-Elmer (Waltham, MA). Substratul de kinază lipidă, D-myo-Fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat (PtdIns(4,5)P₂)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilgliceril, 3-O-fosfo legat (PIP2), CAS 204858-53-7, au fost cumpărate de la Echelon Biosciences (Sare Lake City, UT). Proteina recombinantă umană PI3K δ (p110 δ /p85a) a fost cumpărată de la Eurofins (St Charles, MO). ATP, MgCl₂, DTT, EDTA, MOPS și CHAPS au fost cumpărate de la Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Reacția kinazei a fost efectuată în plăci albe Bio-one Greiner cu 384 de godeuri din polistiren de la Thermo Fisher Scientific într-un volum final de 25 μ L. Inhibitorii au fost mai întâi diluați serial în DMSO și adăugați la godeurile plăcii înainte de adăugarea altor componente de reacție. Concentrația finală de DMSO în test a fost 2%. Testul PI3K δ a fost efectuat la temperatura camerei în 20 mM MOPS, pH 6,7, 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT și CHAPS 0,03%. Reacțiile au fost inițiate prin adăugarea de ATP, amestecul final de reacție a constat din 20 μ M PIP2, 2 μ M ATP, 0,5 μ Ci [γ -³³P] ATP, 3,4 nM PI3K δ . Reacțiile au fost incubate timp de 120 min și oprite prin adăugarea de 40 μ L perle suspendate SPA în tampon de stingere: 163 mM fosfat de potasiu pH 7,8, 20% glicerol, 25 mM EDTA. Concentrația finală de perle SPA este 1,0 mg/mL. După etanșarea plăcii, plăcile au fost agitate peste noapte la temperatura camerei și centrifugate la 1500 rpm timp de 10 min, radioactivitatea produsului a fost determinată prin contorizarea scintilației pe Topcount (Perkin-Elmer). Determinarea IC₅₀ a fost efectuată prin ajustarea curbei de procente ale activității de control a solventului versus log din concentrația inhibitoroare utilizând software-ul GraphPad Prism 6.0.

Datele pentru exemple, obținute utilizând metodele descrise în Exemplele A, B și C, sunt furnizate în Tabelul 21.

Tabelul 21.

Nr. ex.	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
1	++	++	
2	++	+++	
3a	+	+	#
3b	++++	++++	
4	+	+	#
5	+	+	#
6	+	+	#
7	+	+	#
8	+++	+++	
9	++	++	
10	++	+++	
11	++	++	
5a	+++	+++	
6a	+++	+++	
7a	++++	++++	

Nr. ex.	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
8a	+++	++++	
9a	+++	++++	
10a	+++	++++	
11a	+++	++++	
12	++	++	
13	++	++	
14	+	++	##
15	+	++	###
16	++	+++	
17	++	+++	
18	++	+++	
19	+	+	#
20	++	++	
21	+++	++++	
22	++	++	
23	+	+++	##
24	+	++	
25	++	+++	
26	+	+	#
27	+	+	
28	++	+++	
29	+	+++	
30	++	++	
31A	+	+	#
31B	+	+	#
32	+	+	#
33	+	+	#
34	+	+	#
35	+	+	#
36	+	+	#
36A	+	+	#
37	+	++	#
38A	+	+	#
38B	+	+	#
39	+	+	#
40	+	+	#
41	+	+	#
42	+	+	#
43	+	+	#
44	++	+++	###
45	+	+	#

Nr. ex.	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
46	++	++	
47	++	++	
48	+	+	#
49	+	+	#
50	+	+	#
51	+++	++++	NT
52	+	++	#
53	+	+++	###
54	+	+	###
55	+	+++	###
56	+	+	#
57	+	+	#
58	+	+	#
59	+	+	#
60	+	++	#
61	+	+++	##
62	+	++	#
63	++	++	#
64	++	++	
65	+	+	#
66	+	+	#
67	+	+	#
68	+	+	#
69	+	++	##
70	+	+	#
71A	+	++	##
71B	+	+	#
72A	+	+	#
72B	+	+	#
73A	+	+	#
73B	+	+	#
73C-73D	++	++++	
74	+	+	#
75A	+	++	#
75B	+	+	#
76A	+	+	#
76B	+	++	#
77A	+	++	#
77B	+	+	#
78A	+	++	#
78B	+	+	#

Nr. ex.	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
79	+	++	###
80	+	++	#
81	+	+	#
82	+	+	#
83	+	+	#
84	+	+	#
85	+	+	#
86	+	++	###
87	+	++	#
88	+	+	#
89	+	++	#
90A	+	++	#
90B	+	++	#
91	+	+	##
92	+	++	#
93	+	+++	###
94	+	++	#
95	+	+	##
96A	+	+	##
96B	+	+	###
97	+	++	##
98	++	+++	NA
99	++	+	NA
100	+	++	###
101	+	++	#
102	+	++	###
103A	+	++	##
103B	+	++	#
104	+	+	#
105	+	+	#
106	+	++	###
107	+	++	#
108	+	++	NA
109	+	+	#
110	+	+	#
111	+	+	#
112A	+	+	#
112B	+	+	#
113	+	+	#
114	+	+	#
115	+	+	#

Nr. ex.	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
116	+	+	#
117	++	+++	NT
118	+	+	#
119	+	++	#
120	+	+	#
121	+	++	#
122	+	+	#
123	+	+	#
124	++	++++	###
125	+	++	#
126	+	+++	#
127	+	+	#
128	+	+++	###
129	+	+++	##
130	+	++	#
131	+	+	#
132	++	++	NT
133	+	++	#
134	+	++	###
135	+	++	###
136	+	++	###
137	+	+	#
138	+	++	##
139	+	+	#
140	+	+	#
141	+	++	#
142	+	+	#
143	+	++	##
144	+	++	#
145	+	+	###
146	+	+	#
147	+	++	#
148	++	++	#
149	+	+	#
150	+	+	#
151	+	+	#
152	+	+	#
153	+	+	#
154	++	++	##
155A	+	++	#
155B	+	+	#

Nr. ex.	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
156	+	+++	##
157	+	++	##
158	+	++	#
159	++	+++	NT
160	+	+	NT
161	+	+	NT
162	+	++	#
163	+	+	#
164	+	+++	###
165	+	+++	#
166	+	+++	##
167	+	++	#
168	+	+++	###
169	+	++	#
170	+	+++	###
171	+	++	###
172	+	++	##
173	++	+++	###
174	+	+++	###
175	+	+++	#
176	+	+++	#
177	+	++++	##
178	+	+	#
179	+	+	#
180	+	+	#
181	+	+	#
182	+	+	#
183	++	+++	NT
184	++	++++	NT
185	++	++++	NT
+ se referă la IC ₅₀ < 100 nM; ++ se referă la IC ₅₀ < 500 nM; +++ se referă la o IC ₅₀ < 2000 nM; ++++ se referă la o IC ₅₀ ≥ 2000 nM. # se referă la IC ₅₀ < 500 nM; ## se referă la IC ₅₀ < 1000 nM; ### se referă la o IC ₅₀ ≥ 1000 nM.			

Exemplu D: Test de kinază JAK *in vitro*

Compușii de aici au fost testați pentru activitate inhibitoare a țintelor JAK în conformitate cu următoarele teste *in vitro* descrise în Park și colab., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Domeniile catalitice ale JAK1 uman (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) și JAK3 (a.a. 781-1124) au fost exprimate utilizând baculovirus în celule de insecte și purificate. Activitatea catalitică a JAK1, JAK2 sau JAK3 a fost testată prin măsurarea fosforilării unei peptide biotilate. Peptida fosforilată a fost detectată prin fluorescență rezolvată în timp omogen (HTRF). Valorile IC₅₀ ale compușilor au fost măsurate pentru fiecare kinază în reacții de 40 μ L care conțin enzima, ATP și 500 nM peptidă în 50 mM tampon Tris (pH 7,8) cu 100 mM NaCl, 5 mM DTT, și 0,1 mg/mL (0,01%) BSA. Pentru 1 mM măsurători de IC₅₀, concentrația ATP în reacții a fost 1 mM. Reacțiile au fost efectuate la temperatura camerei timp de 1 oră și apoi oprite cu 20 μ L 45 mM EDTA, 300 nM SA-APC, 6 nM Eu-Py20 în tampon

5

10

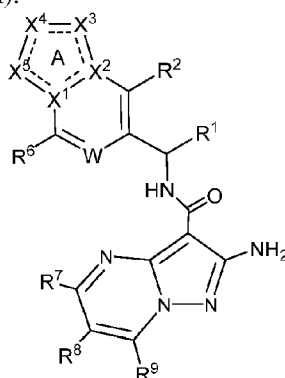
de testare (Perkin Elmer, Boston, MA). Legarea la anticorpu marcat cu Europiu a avut loc timp de 40 minute și semnalul HTRF a fost măsurat pe un cititor de placă PHERA star (BMG, Cary, NC)

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2013/154878
- RÜCKLE, T. ET AL.: "PI3K[gamma] inhibition: towards an 'aspirin of the 21st century'?", NATURE REVIEWS. DRUG DISCOVERY, vol. 5, no. 11, 2006, pages 903-918, XP55335476, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/nrd2145
- POMEL, V. ET AL.: "Furan-2-ylmethylene Thiazolidinediones as Novel, Potent, and Selective Inhibitors of Phosphoinositide 3-Kinase [gamma]", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 49, no. 13, 2006, pages 3857-3871, XP55335648, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm0601598
- WO-A1-2015/051241
- WO-A2-2012/143796

(57) Revendicări:

1. Un compus cu Formula (II):



(II)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; în care:

X¹ și X² sunt fiecare în mod independent C sau N, cu condiția ca X¹ și X² nu sunt simultan N;

X³ este N, NR^{3a}, sau CR³;

X⁴ este N, NR^{4a}, sau CR⁴;

X⁵ este N, NR^{5a}, sau CR⁵;

W este CH sau N;

este o legătură singură sau o legătură dublă pentru a menține inel A fiind aromatic;

R¹ este H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆ sau heterocicloalchil cu 4-10 membri, în care alchilul C₁₋₆, alchenilul C₂₋₆, alchinilul C₂₋₆, haloalchilul C₁₋₆, cicloalchilul C₃₋₆, și heterocicloalchilul cu 4-10 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R¹ selectați în mod independent;

R² este OR¹³, cicloalchil C₃₋₆, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀, sau heteroaril cu 5-10 membri, în care cicloalchilul C₃₋₆, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, arilul C₆₋₁₀, și heteroarilul cu 5-10 membri ai R² sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R¹ selectați în mod independent;

R³, R⁴, R⁵ și R⁶ sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, halo, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, și S(O)₂NR^aR^a, în care alchilul C₁₋₆, alchenilul C₂₋₆, alchinilul C₂₋₆, arilul C₆₋₁₀, cicloalchilul C₃₋₁₀, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchilul C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilul C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchilul

C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchilul C₁₋₄- ai R³, R⁴, R⁵, și R⁶ sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

R^{3a}, R^{4a}, și R^{5a} sunt fiecare selectați în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, haloalchil C₁₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, și S(O)₂NR^aR^a, în care alchilul C₁₋₆, alchenilul C₂₋₆, alchinilul C₂₋₆, arilul C₆₋₁₀, cicloalchilul C₃₋₁₀, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchilul C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilul C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchilul C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchilul C₁₋₄- ai R^{3a}, R^{4a}, și R^{5a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

R⁷ este selectat dintre H, halo, CN, -OH, -C(O)O(alchil C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alchil C₁₋₄), -C(O)N(alchil C₁₋₄)₂, (alchil C₁₋₄)C(O)NH-, (alchil C₁₋₄)C(O)-, alchiltio C₁₋₄, -NH(alchil C₁₋₄), -N(alchil C₁₋₄)₂, alchil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -SO₂(alchil C₁₋₄), -SO₂NH(alchil C₁₋₄), -SO₂N(alchil C₁₋₄)₂, (alchil C₁₋₄)SO₂NH-, heterocicloalchil cu 4-10 membri, și heteroaril cu 5-10 membri, în care -C(O)O(alchilul C₁₋₄), -C(O)NH(alchilul C₁₋₄), -C(O)N(alchilul C₁₋₄)₂, (alchilul C₁₋₄)C(O)NH-, (alchilul C₁₋₄)C(O)-, alchiltio C₁₋₄, -NH(alchilul C₁₋₄), -N(alchilul C₁₋₄)₂, alchilul C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalchilul C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -SO₂(alchilul C₁₋₄), -SO₂NH(alchilul C₁₋₄), -SO₂N(alchilul C₁₋₄)₂, (alchilul C₁₋₄)SO₂NH-, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, și grupările heteroaril cu 5-10 membri ale R⁷ sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R^q selectați în mod independent;

R⁸ și R⁹ sunt fiecare în mod independent H, halo, CN, -OH, -C(O)O(alchil C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alchil C₁₋₄), -C(O)N(alchil C₁₋₄)₂, (alchil C₁₋₄)C(O)NH-, (alchil C₁₋₄)C(O)-, alchiltio C₁₋₄, -NH(alchil C₁₋₄), -N(alchil C₁₋₄)₂, alchil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -SO₂(alchil C₁₋₄), -SO₂NH(alchil C₁₋₄), -SO₂N(alchil C₁₋₄)₂, și (alchil C₁₋₄)SO₂NH-, în care -C(O)O(alchilul C₁₋₄), -C(O)NH(alchilul C₁₋₄), -C(O)N(alchilul C₁₋₄)₂, (alchilul C₁₋₄)C(O)NH-, (alchilul C₁₋₄)C(O)-, alchiltio C₁₋₄, -NH(alchilul C₁₋₄), -N(alchilul C₁₋₄)₂, alchilul C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalchilul C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -SO₂(alchilul C₁₋₄), -SO₂NH(alchilul C₁₋₄), -SO₂N(alchilul C₁₋₄)₂ și grupările (alchil C₁₋₄)SO₂NH- ale R⁸ și R⁹ sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R^q selectați în mod independent;

fiecare R¹² este o grupare alchil C₁₋₆ selectată în mod independent;

R¹³ este H sau alchil C₁₋₆ substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q selectați în mod independent;

fiecare R^a este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchilul C₁₋₆, alchenilul C₂₋₆, alchinilul C₂₋₆, arilul C₆₋₁₀, cicloalchilul C₃₋₁₀, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchilul C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilul C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchilul C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchilul C₁₋₄- ai R^a sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R^d selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^a împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchile cu 4, 5, 6, 7, 8, 9 sau 10 membri substituită opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^h;

fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^a, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^aC(O)R^a, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c și S(O)₂NR^cR^c; în care alchilul C₁₋₄, haloalchilul C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, arilul C₆₋₁₀, cicloalchilul C₃₋₁₀, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchilul C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilul C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchilul C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchilul C₁₋₄- ai R^b sunt fiecare substituiți opțional suplimentar cu 1, 2, sau 3 substituenți R^d selectați în mod independent;

fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₆, alchinil C₂₋₆, aril C₆₋₁₀, cicloalchil C₃₋₁₀, heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchil C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C₁₋₄-, în care alchilul C₁₋₆, alchenilul C₂₋₆, alchinilul C₂₋₆, arilul C₆₋₁₀, cicloalchilul C₃₋₁₀, heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, aril C₆₋₁₀-alchilul C₁₋₄-, cicloalchil C₃₋₁₀-alchilul C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-10 membri)-alchilul C₁₋₄- și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchilul C₁₋₄- ai R^c sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R^f selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

fiecare R^d este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^a$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^aC(O)R^a$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^a$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, și $S(O)_2NR^eR^e$, în care alchilul C_{1-4} , cicloalchilul C_{3-10} și heterocicloalchilul cu 4-10 membri ai R^d sunt fiecare substituiți opțional suplimentar cu 1, 2, sau 3 substituenți R^q selectați în mod independent;

fiecare R^f este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-6} , alchilul C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} , halo, CN, $NHOR^g$, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g , NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, și $S(O)_2NR^gR^g$; în care alchilul C_{1-4} , haloalchilul C_{1-4} , alchenilul C_{2-6} , alchilul C_{2-6} , arilul C_{6-10} , cicloalchilul C_{3-10} , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchilul C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchilul C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchilul C_{1-4-} , și (heterocicloalchil 4-10 membri)-alchilul C_{1-4-} ai R^f sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R^n selectați în mod independent;

fiecare R^g este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-6} , alchilul C_{2-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} , în care alchilul C_{1-6} , alchenilul C_{2-6} , alchilul C_{2-6} , arilul C_{6-10} , cicloalchilul C_{3-10} , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchilul C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchilul C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchilul C_{1-4-} și (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchilul C_{1-4-} ai R^g sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^p selectați în mod independent;

fiecare R^h este selectat dintre alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-10} , heterocicloalchil cu 4-7 membri, aril C_{6-10} , heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchil C_{1-4-} , haloalchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchilul C_{2-6} , halo, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^aC(O)R^a$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, și $S(O)_2NR^iR^i$, în care alchilul C_{1-6} , cicloalchilul C_{3-10} , heterocicloalchilul cu 4-7 membri, arilul C_{6-10} , heteroarilul cu 5-6 membri, cicloalchil C_{3-10} -alchilul C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchilul C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-7 membri)-alchilul C_{1-4-} ai R^h sunt fiecare substituiți opțional suplimentar cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent;

sau două grupări R^h atașate la același atom de carbon al heterocicloalchilului cu 4 până la 10 membri luate împreună cu atomul de carbon la care ele se atașează formează un cicloalchil C_{3-6} sau heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri având 1-2 heteroatomi ca membri în inel selectați dintre O, N sau S;

fiecare substituent R^j este selectat în mod independent dintre cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri, alchenil C_{2-4} , alchilul C_{2-4} , halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, și $S(O)_2NR^kR^k$;

fiecare R^n este selectat în mod independent dintre alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , halo, CN, R^o , $NHOR^o$, OR^o , SR^o , $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o , NR^oR^o , $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $C(=NR^o)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, și $S(O)_2NR^oR^o$; și

fiecare R^e , R^i , R^k , R^o sau R^p este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchilul C_{2-4} , cicloalchil C_{3-6} , aril C_{6-10} , și heteroaril cu 5 sau cu 6 membri; în care alchilul C_{1-4} , haloalchilul C_{1-4} , alchenilul C_{2-4} , alchilul C_{2-4} , cicloalchilul C_{3-6} , arilul C_{6-10} , heteroaril cu 5 sau cu 6 membri ai R^e , R^i , R^k , R^o sau R^p sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^q selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^e împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^g împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^i împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^k împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent;

sau orice doi substituenți R^o împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent; și

fiecare R^q este selectat în mod independent dintre OH, CN, -COOH, NH_2 , halo, alchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alchiltio C_{1-4} , fenil, heteroaril cu 5-6 membri, cicloalchil C_{3-6} , NHR^{12} , $NR^{12}R^{12}$, și haloalcoxi C_{1-4} , în care alchilul C_{1-4} , fenilul și heteroarilul cu 5-6 membri ai R^q sunt fiecare substituiți opțional cu OH, CN, -COOH, NH_2 , alcoxi C_{1-4} , cicloalchil C_{3-10} , și heterocicloalchil cu 4-6 membri;

în care „cicloalchil” se referă la hidrocarburi ciclice nearomatice incluzând grupări ciclizate alchil și/sau alchenil care includ grupări mono sau policiclice alchil și/sau alchenil și spirocicluri.

2. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care: R^7 , R^8 , și R^9 sunt fiecare în mod independent H, halo, CN, -OH, -C(O)O(alchil C_{1-4}), -C(O)NH $_2$, -C(O)NH(alchil C_{1-4}), -C(O)N(alchil C_{1-4}) $_2$, (alchil C_{1-4})C(O)NH-, (alchil C_{1-4})C(O)-, alchiltio C_{1-4} , -NH(alchil C_{1-4}), -N(alchil C_{1-4}) $_2$, alchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , -SO $_2$ (alchil C_{1-4}), -SO $_2$ NH(alchil C_{1-4}), -SO $_2$ N(alchil C_{1-4}) $_2$, și (alchil C_{1-4})SO $_2$ NH-, în care grupările -C(O)O(alchil C_{1-4}), -C(O)NH(alchil C_{1-4}), -C(O)N(alchil C_{1-4}) $_2$, (alchil C_{1-4})C(O)NH-, (alchil C_{1-4})C(O)-, alchiltio C_{1-4} , -NH(alchil C_{1-4}), -N(alchil C_{1-4}) $_2$, alchil C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , -SO $_2$ (alchil C_{1-4}), -SO $_2$ NH(alchil C_{1-4}), -SO $_2$ N(alchil C_{1-4}) $_2$ și (alchil C_{1-4})SO $_2$ NH- ale R^7 , R^8 , și R^9 sunt fiecare substituite opțional cu 1 sau 2 substituenți R^q selectați în mod independent.

3. Compusul conform revendicării 1 sau 2, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^1 este H, cicloalchil C_{3-6} , haloalchil C_{1-6} sau alchil C_{1-6} .

4. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^2 este alcoxi C_{1-6} , fenil, sau heteroaril monociclic cu 5-6 membri; în care respectivul fenil sau heteroaril monociclic cu 5-6 membri ai R^2 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent.

5. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^2 este heterocicloalchil cu 5-6 membri substituit opțional cu 1, 2 sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent.

6. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R^j este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , $NHOR^k$, OR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, și $S(O)_2NR^kR^k$.

7. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 6, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R^k este selectat în mod independent dintre H, alchil C_{1-4} , și haloalchil C_{1-4} .

8. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 7, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{3a} este H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ; în care respectivul alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-7} , fenil-alchil C_{1-4} , (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4} , și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C_{1-4} ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent.

9. Compusul conform revendicării 8, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

(a) fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OH, NH_2 , $NHOR^c$, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $S(O)_2R^c$ și $S(O)_2NR^cR^c$; sau

(b) fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OH, NH_2 , $NHOR^c$, OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c ,

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ și $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$; și fiecare R^c este selectat în mod independent dintre H și alchil C_{1-6} .

10. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 7, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^3 este H, halo, CN, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} .

11. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 10, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} , în care respectivul alchil C_{1-6} , alchinil C_{2-6} , cicloalchil C_{3-10} , fenil-alchil C_{1-4-} , și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C_{1-4-} ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent.

12. Compusul conform revendicării 11, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

(a) fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OH, NH_2 , NHOR^c , OR^c , $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, NHR^c , NR^cR^c , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ și $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$; sau

(b) fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , CN, OH, NH_2 , NHOR^c , OR^c , $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, NHR^c , NR^cR^c , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ și $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$; și fiecare R^c este în mod independent H sau alchil C_{1-6} ; sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^b selectați în mod independent.

13. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 10, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^4 este H, halo, CN, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} .

14. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 13, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^5 este H, halo, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} .

15. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 14, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^6 este H, halo, CN, alchil C_{1-6} , sau haloalchil C_{1-6} .

16. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 15, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

(a) R^7 este H, heterocicloalchil cu 5-6 membri, sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicloalchilul cu 5-6 membri și heteroarilul cu 5-6 membri sunt fiecare substituiți opțional cu 1 sau 2 substituenți R^9 selectați în mod independent; sau

(b) R^7 , R^8 , și R^9 sunt fiecare H.

17. Compusul conform revendicării 1 sau 2, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

R^1 este H sau alchil C_{1-6} ;

R^2 este OR^{13} , aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, sau heteroaril cu 5-10 membri; în care respectivul aril C_{6-10} , heterocicloalchil cu 4-10 membri, și heteroaril cu 5-10 membri ai R^2 sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, 4, sau 5 substituenți R^j selectați în mod independent;

fiecare R^j este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-4} , alchenil C_{2-4} , alchinil C_{2-4} , NHOR^k , OR^k , $\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, NHR^k , NR^kR^k , $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, și $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$;

R^{3a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care alchilul C_{1-6} , alchenilul C_{2-6} , alchinilul C_{2-6} , arilul C_{6-10} , cicloalchilul C_{3-10} , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchilul C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchilul C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchilul C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchilul C_{1-4-} ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați independent;

R^{4a} este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , alchenil C_{2-6} , alchinil C_{2-6} , haloalchil C_{1-6} , aril C_{6-10} , cicloalchil C_{3-10} , heteroaril cu 5-10 membri, heterocicloalchil cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchil C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchil C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchil C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-alchil C_{1-4-} ; în care alchilul C_{1-6} , alchenilul C_{2-6} , alchinilul C_{2-6} , arilul C_{6-10} , cicloalchilul C_{3-10} , heteroarilul cu 5-10 membri, heterocicloalchilul cu 4-10 membri, aril C_{6-10} -alchilul C_{1-4-} , cicloalchil C_{3-10} -alchilul C_{1-4-} , (heteroaril cu 5-10 membri)-alchilul C_{1-4-} , (heterocicloalchil cu 4-10 membri)-

alchilul C₁₋₄- ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați independent;

- R³ este H sau alchil C₁₋₆;
- R⁴ este H sau alchil C₁₋₆;
- R⁵ este H, halo, alchil C₁₋₆, sau haloalchil C₁₋₆;
- R^{5a} este H sau alchil C₁₋₆;
- R⁶ este H, halo, CN, alchil C₁₋₆, sau haloalchil C₁₋₆; și
- R⁷ este H, halo, CN, alchil C₁₋₄, sau haloalchil C₁₋₄.

18. Compusul conform revendicării 1 sau 2, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

R¹ este alchil C₁₋₆;
 R² este alcoxi C₁₋₆, fenil, sau heteroaril monociclic cu 5-6 membri; în care respectivul fenil sau heteroaril monociclic cu 5-6 membri ai R² sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^j selectați în mod independent;

fiecare R^j este selectat în mod independent dintre halo, CN, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, alchenil C₂₋₄, alchinil C₂₋₄, NHOR^k, OR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, și S(O)₂NR^kR^k;

fiecare R^k este selectat în mod independent dintre H, alchil C₁₋₄, și haloalchil C₁₋₄;

R^{3a} este H, alchil C₁₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₇, fenil-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C₁₋₄; în care respectivul alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₇, fenil-alchil C₁₋₄-, (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, și (heterocicloalchil cu 4-6 membri)-alchil C₁₋₄ ai R^{3a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

fiecare R^b este selectat în mod independent dintre halo, alchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₄, CN, OH, NH₂, NHOR^c, OR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, S(O)₂R^c și S(O)₂NR^cR^c;

R^{4a} este selectat dintre H, alchil C₁₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₇, fenil-alchil C₁₋₄-, și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄-, în care respectivul alchil C₁₋₆, alchinil C₂₋₆, cicloalchil C₃₋₇, fenil-alchil C₁₋₄-, și (heteroaril cu 5-6 membri)-alchil C₁₋₄- ai R^{4a} sunt fiecare substituiți opțional cu 1, 2, 3, sau 4 substituenți R^b selectați în mod independent;

- R³ este H sau alchil C₁₋₆;
- R⁴ este H sau alchil C₁₋₆;
- R^{5a} este H sau alchil C₁₋₆;
- R⁵ este H, halo, sau alchil C₁₋₆;
- R⁶ este halo, CN, sau alchil C₁₋₆;
- R⁷ este H;
- R⁸ este H;
- R⁹ este H; și

fiecare R^c este în mod independent H sau alchil C₁₋₆;

sau orice doi substituenți R^c împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați formează o grupare heterocicloalchil cu 4, 5, 6, sau 7 membri substituită opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți R^h selectați în mod independent.

19. Compusul conform revendicării 1 sau 2, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

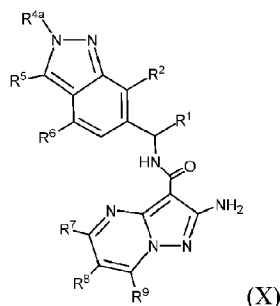
R¹ este metil;
 R² este etoxi, fenil, sau 3-fluorofenil;
 R^{3a} este H, metil, izopropil, izobutil, -CH₂C≡CCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, benzil, ciclobutil, -CH₂-(1-metil-1H-pirazol-3-il), sau -CH₂CH₂-(morfolin-4-il);

R^{4a} este H, metil, etil, izopropil, izobutil, -CH₂C≡CCH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂NH₂, ciclobutil, benzil, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂-(1-metil-1H-pirazol-3-il), sau -CH₂C(O)-(morfolin-4-il);

- R⁵ este H, bromo, sau metil;
- R⁶ este cloro, CN, sau metil;
- R⁷ este H;
- R⁸ este H; și
- R⁹ este H.

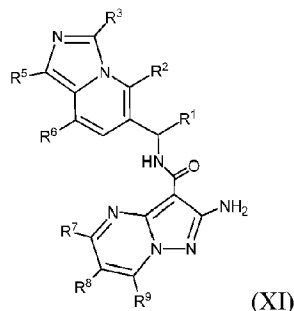
20. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 17, având:

(a) având Formula (X):



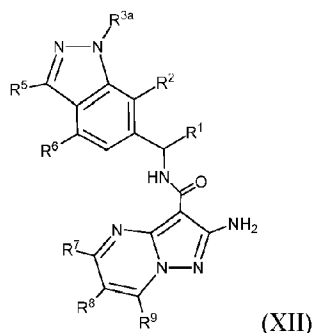
sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia; sau

(b) având Formula (XI):



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia; sau

(c) având Formula (XII):



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

21. Compusul conform revendicării 1 sau 2, care este:

(a) selectat dintre:

2-amino-N-[1-(4-cloro-7-etoxi-2-metil-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidină-3-carboxamidă;

2-amino-N-[1-(4-cloro-7-etoxi-2-etil-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-[1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-[1-(4-cloro-7-etoxi-1-metil-1H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-{1-[4-cloro-7-etoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-6-il]etil}pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-1-(cianometil)-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(1-benzil-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1-izobutil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-1-ciclobutil-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1-izopropil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-2-(2-metoxietil)-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-2-(cianometil)-7-etoxi-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(2-benzil-4-cloro-7-etoxi-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-2-izobutil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-2-ciclobutil-7-etoxi-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-2-izopropil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(2-(2-amino-2-oxoetil)-4-cloro-7-etoxi-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(1-(2-amino-2-oxoetil)-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(2-(but-2-inil)-4-cloro-7-etoxi-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(1-(but-2-in-1-il)-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-1-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-2-metil-7-fenil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-7-fenil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-1-(2-morfolinoetil)-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-2-(2-morfolino-2-oxoetil)-7-fenil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(2-(2-aminoetil)-4-cloro-7-fenil-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(1-(2-aminoetil)-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(3-bromo-4-cloro-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(4-cloro-3-metil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(3,4-dimetil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(3-fluorofenil)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(8-cloro-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[5-(3-fluorofenil)-3,8-dimetilimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-ciano-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; sau

(b) este selectat dintre:

2-Amino-N-(1-[8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(8-cloro-5-(3-cianopirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(8-cloro-5-(3-ciano-3-metilpirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(8-cloro-5-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(8-cloro-5-((3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxipirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-[8-cloro-5-(1-oxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-[8-cloro-5-(3-metil-1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-[8-cloro-5-(1-imino-1-oxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-[8-cloro-5-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)-5-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(3,4-dicloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)-5-(piperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil]-5-piridin-3-ilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-3-etil-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-2-(2-hidroxietyl)-2H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(3-bromo-4-cloro-7-etoxi-1-(2-hidroxietyl)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-3-ciano-7-fenil-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-(4-cianopiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

(S)-2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

(S)-2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)-3-fluoropirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-(piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-3-ciano-7-(1,1-dioxidotiomorfolino)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-3-ciano-7-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-amino-N-(1-(8-cloro-5-ciclopentilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[7-(3-aminopropoxi)-4-cloro-1H-indazol-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(3,3-difluoropirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil} pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(2,2-dimetilpirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil} pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[(2R)-2-metilpirolidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[(2S)-2-metilpirolidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil} pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil} pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(3-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil} pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(3,3-dimetilpirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil} pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[(3R)-3-fluoropirolidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[(3S)-3-fluoropirolidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil} pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(3-ciano-3-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil} pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-[8-cloro-5-[3-hidroxi-3-(trifluorometil)piperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(2-oxo-3-oxa-1,8-diazaspiro[4,5]dec-8-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]dec-8-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-(2-metoxietoxi)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-metoxi-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-(difluorometoxi)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-(2-hidroxietoxi)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-7-(2,3-dihidroxipropoxi)-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(4-cloro-3-ciano-7-etoxi-1H-indazol-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(8-cloro-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(8-cloro-5-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(8-cloro-5-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[4-cloro-7-(3-hidroxipirolidin-1-il)-2H-indazol-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[4-cloro-7-(3-metoxipirolidin-1-il)-2H-indazol-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(4-cloro-7-{3-[(metilamino)sulfonil]pirolidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(4-cloro-7-{4-[(dimetilamino)sulfonil]piperidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[4-cloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2H-indazol-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

N-(1-{7-[(3S)-3-(Acetilamino)pirolidin-1-il]-4-cloro-2H-indazol-6-il}etil)-2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(4-cloro-7-{(3S)-3-[(metilsulfonil)amino]pirolidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(4-cloro-7-{(3R)-3-[(metilsulfonil)amino]pirolidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

4-[6-(1-{[(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}etil)-4-cloro-2H-indazol-7-il]ciclohex-3-enă-1-carboxilat de etil;

4-[6-(1-{[(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}etil)-4-cloro-2H-indazol-7-il]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilat de benzil;

2-Amino-N-[1-[4-cloro-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2H-indazol-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[4-cloro-7-(4-metoxiciclohex-1-en-1-il)-2H-indazol-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[4-cloro-7-(4-cianociclohex-1-en-1-il)-2H-indazol-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

1-[6-(1-{[(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}etil)-4-cloro-2H-indazol-7-il]pirolidin-3-carboxilat de metil;

2-Amino-N-[1-(4-cloro-7-{3-[(metilamino)carbonil]pirolidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

N-(1-(7-((S)-3-Acetamidopiperidin-1-il)-4-cloro-1H-indazol-6-il)etil)-2-aminopirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(4-cloro-7-{(3S)-3-[(metilsulfonil)amino]piperidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

1-[6-(1-{[(2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}etil)-4-cloro-2H-indazol-7-il]piperidin-4-carboxilat de etil;

2-Amino-N-[1-(4-cloro-7-{4-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(4-cloro-7-{4-[(dimetilamino)carbonil]piperidin-1-il}-2H-indazol-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[4-cloro-7-(1,1-dioxide-1,4-tiazepan-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[4-cloro-7-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[4-cloro-7-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[3,4-dicloro-7-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[3,4-dicloro-7-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[3,4-dicloro-7-(1,1-dioxide-1,4-tiazepan-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[3,4-dicloro-7-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[3,4-dicloro-7-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-ciclopropil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[8-cloro-3-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[8-cloro-3-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-3-metil-5-piridin-3-ylimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[1,8-dicloro-3-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[8-cloro-1-fluoro-3-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-[8-cloro-3-metil-5-fenil-1-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-1-ciano-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-1-etinil-3-metil-5-fenilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-5-piridin-3-ylimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-1-ciano-5-piridin-3-ylimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-1-metil-5-piridin-3-ylimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[5-(metilsulfonil)piridin-3-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-5-{6-[(metilamino)carbonil]piridin-3-il}imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-5-piridin-2-ylimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(5-metoxipiridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-5-{4-[(metilamino)sulfonil]fenil}imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[4-(metilsulfonil)fenil]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(5-cianopiridin-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-5-pirazin-2-ylimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-5-pirolidin-1-ylimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(4-metoxipiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(3-metoxipirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-5-morfolin-4-ylimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[5-(4-bromopiperidin--1-il)-8-cloroimidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(3-hidroxipirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[(3S,5S)-3,5-dihidroxipiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxide-1,4-tiazepan-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[(3S)-3-hidroxipiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(4-cianopiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo [1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[(3R,5R)-3,5-dihidroxipiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[(3R,5S)-3,5-dihidroxipiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[(3R,5R)-3-fluoro-5-hidroxipiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-{8-cloro-5-[(3S,5R)-3-ciano-5-hidroxipiperidin-1-il]imidazo[1,5-a]piridin-6-il}etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,4-tiazepan-4-il)-3-metilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)-1-(trifluorometil)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{(1S)-1-[1,8-dicloro-5-(1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazepan-5-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{(1S)-1-[1,8-dicloro-5-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[1,8-dicloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[1,8-dicloro-5-(4-cianopiperidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-1-ciano-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]etil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]metil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-((8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-((8-cloro-5-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-((1,8-dicloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-((1,8-dicloro-5-(2,2-dimetil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-((8-cloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-((1,8-dicloro-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-((8-cloro-1-ciano-5-(pirolidin-1-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-((8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-((8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)(ciclopropil)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]propil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]propil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-{1-[8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il]-2,2,2-trifluoroetil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-(1-(8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2-metilpropil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-((8-cloro-5-(1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)(ciclopropil)metil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-5-ciclohexilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-3-metil-5-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

2-Amino-N-[1-(8-cloro-5-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a] pirimidin-3-carboxamidă;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

22. Compusul conform revendicării 1, care este selectat dintre:

(a) 2-amino-N-(1-[8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;

(b) sare trifluoroacetat de 2-amino-N-((1S)-1-(8-cloro-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă;

(c) 2-amino-N-((S)-1-(8-cloro-5-((R)-2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a] piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă; și

(d) 2-amino-N-((S)-1-(8-cloro-5-((S)-2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a] piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă.

23. Compusul conform revendicării 1, care este 2-amino-N-{1-[8-cloro-1-ciano-5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

24. Compusul conform revendicării 1, care este 2-amino-N-(1-(8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

25. Compusul conform revendicării 1, care este 2-amino-N-(1-(8-cloro-1-ciano-5-(2-metil-1,1-dioxidotiomorfolino)imidazo[1,5-a]piridin-6-il)propil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

26. O compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 25, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un excipient acceptabil farmaceutic sau purtător.

27. Un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 25, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli sau tulburări selectate dintre:

(a) o boală sau tulburare autoimună, cancer, boală cardiovasculară, sau boală neurodegenerativă; sau

(b) cancer pulmonar, melanom, cancer pancreatic, cancer la sân, cancer la prostată, cancer hepatic, cancer la colon, cancer endometrial, cancer la vezică, cancer la piele, cancer de uter, cancer renal, cancer gastric, sau sarcom; sau

(c) leucemie mieloidă acută, leucemie monocitară acută, limfom limfocitar mic, leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mielogenă cronică (CML), mielom multiplu, leucemie limfoblastică acută cu celule T (T-ALL), limfom cutanat cu celule T, leucemie limfocitară granulară mare, neoplasm cu celule T mature (periferice) (PTCL), limfom anaplastic cu celule mari (ALCL), sau limfom limfoblastic; sau

(d) limfom Burkitt, leucemie mieloblastică acută, leucemie mieloidă cronică, limfom non-Hodgkin, limfom Hodgkin, leucemie cu celule păroase, limfom cu celule manta, limfom limfocitar mic, limfom folicular, limfom limfoplasmatic, limfom al zonei marginale extranodale, macroglobulinemie Waldenstrom, leucemie prolimfocitară, leucemie limfoblastică acută, mielofibroză, limfom al țesutului limfatic asociat cu mucoasa (MALT), limfom mediastinal cu celule B mari (timic), granulomatoză limfomatoidă, limfom al zonei marginale splenice, limfom primar cu efuziune, limfom intravascular cu celule B mari, leucemie a celulelor plasmatică, plasmacitom extramedular, mielom înăbușit, gamopatie monoclonală de semnificație nedeterminată (MGUS), sau limfom difuz cu celule B mari; sau

(e) artrită reumatoidă, scleroză multiplă, lupus eritematos sistemic, astm, alergii, pancreatită, psoriazis, anafilaxie, glomerulonefrită, boală inflamatorie intestinală, tromboză, meningită, encefalită, retinopatie diabetică, hipertrofie benignă a prostatei, miastenia gravis, sindrom Sjögren, osteoartrită, stenoză, sau ateroscleroză; sau

(f) hipertrofie cardiacă, disfuncție miocitară cardiacă, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), presiune sanguină ridicată, ischemie, ischemie-reperfuzie, vasoconstricție, anemie, infecție bacteriană, infecție virală, respingerea grefei, boală renală, fibroză de șoc anafilactic, atrofie a mușchilor scheletici, hipertrofie a mușchilor scheletici, angieneză, sepsis, respingerea grefei, glomeruloscleroză, fibroză renală progresivă, purpura trombocitopenică idiopatică (ITP), anemie hemolitică autoimună, vasculită, lupus eritematos sistemic, nefrită lupică, pemfigus, sau nefropatie membranoasă; sau

(g) boală Alzheimer, traumă a sistemului nervos central, sau accident vascular cerebral.

28. Un compus pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 27, în care boala sau tulburarea este selectată dintre:

(a) sarcom, în care sarcomul este tumoare Askin, sarcom botrioid, condrosarcom, sarcom Ewing, hemangioendoteliom malign, schwanom malign, osteosarcom, sarcom alveolar parțial moale, angiosarcom, cistosarcom filod, dermatofibrosarcom cu protuberanțe, tumoare desmoidă, tumoare desmoplastică a celulei rotunde mici, sarcom epitelioid, condrosarcom extrascheletal, osteosarcom extrascheletal, fibrosarcom, tumoare stromală gastrointestinală (GIST), hemangiopericitom, hemangiosarcom, sarcom Kaposi, leiomiosarcom, liposarcom, limfangiosarcom, limfosarcom, tumoare malignă a tecii nervilor periferici (MPNST), neurofibrosarcom, rabdomiosarcom, sarcom sinovial, sau sarcom pleomorfic nediferențiat; sau

(b) neoplasm cu celule T mature (periferice) (PTCL), în care neoplasmul cu celule T mature (periferice) (PTCL) este leucemie prolimfocitară cu celule T, leucemie limfocitară granulară cu celule T, leucemie a celulelor NK agresive, micoză fungoidă/sindrom Sezary, limfom naplastic cu celule mari (tip de celulă T), limfom cu celule T de tip enteropatic, leucemie cu celule T la adult/limfom, sau limfom cu celule T angioimunoblastice; sau

(c) limfom anaplastic cu celule mari (ALCL), în care limfomul anaplastic cu celule mari (ALCL) este ALCL sistemic sau ALCL cutanat primar; sau

(d) limfom non-Hodgkin, în care limfomul non-Hodgkin (NHL) este NHL recidivat, NHL refractar, NHL folicular recurent, NHL indolent (iNHL), sau NHLN agresiv (aNHL); sau

(e) limfom difuz cu celule B mari, în care limfomul difuz cu celule B mari este limfom difuz cu celule B mari de tip cu celule B activate (ABC), sau limfom difuz cu celule B mari cu celule B ale centrului germinal (GCB); sau

(f) limfom Burkitt, în care limfomul Burkitt este limfom Burkitt endemic, limfom Burkitt sporadic, sau limfom asemănător cu Burkitt; sau

(g) purpura trombocitopenică idiopatică (ITP), în care purpura trombocitopenică idiopatică (ITP) este ITP recidivat sau ITP refractar; sau

(h) vasculită, în care vasculita este boală Behçet, sindrom Cogan, arterită cu celule gigant, polimialgie reumatică (PMR), arterită Takayasu, boală Buerger (tromboangiită obliterantă), vasculită a sistemului nervos central, boală Kawasaki, poliarterită nodoasă, sindrom Churg-Strauss, vasculită de crioglobulinemie amestecată, purpura Henoch-Schönlein (HSP), vasculită de hipersensibilitate, poliangiită microscopică, granulomatoză Wegener, sau vasculită sistemică asociată cu anticorp citoplasmatic anti-neutrofil (ANCA) (AASV).