

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 032826

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.07.31

(21) Номер заявки
201792087

(22) Дата подачи заявки
2016.03.30

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 7-(МОРФОЛИН-4-ИЛ)ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНА,
ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИММУННЫХ ИЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ РАКА

(31) 411864

(32) 2015.04.02

(33) PL

(43) 2018.03.30

(86) PCT/IB2016/051792

(87) WO 2016/157091 2016.10.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЦЕЛОН ФАРМА С.А. (PL)

(72) Изобретатель:

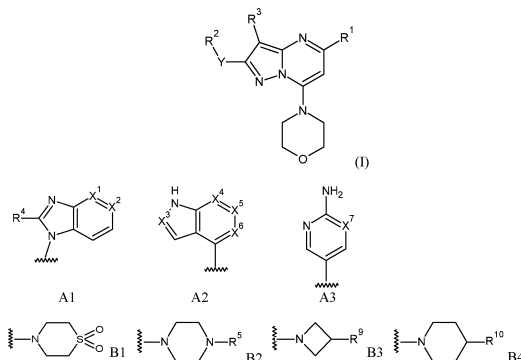
Димек Барбара, Загода Марцин,
Вечорек Мацей, Дубель Кшиштоф,
Станчак Александра, Здзалик Даря,
Гунерка Павел, Секуляр Марёля,
Дзяхан Мацей (PL)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2010136491
WO-A1-2009053716

(57) Соединение общей формулы (I), где Y представляет собой -CH₂- или >C=O; R¹ выбран из группы, состоящей из A1, A2 и A3; R² представляет собой диоксотиморфолиновый фрагмент B1, пиперазинильный фрагмент B2, азетидинильный фрагмент B3 или пиперидинильный фрагмент B4; R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁-C₄-алкила; R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, C₃-C₄-циклоалкила, C₁-C₄-алкила, замещенного посредством C₁-C₄-алкокси и CHF₂, и его фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и их применение для лечения заболеваний иммунной системы, воспалительных заболеваний и рака.



B1

032826

032826

B1

Изобретение относится к новым производным 7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в качестве лекарственных средств. Производные 7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина демонстрируют способность ингибировать активность фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-киназы) и могут находить применение в качестве лекарственных средств, в частности, для лечения заболеваний иммунной системы, воспалительных заболеваний и рака.

Семейство PI3-киназ отвечает за передачу сигнала по одному из важнейших сигнальных путей, отвечающему за регуляцию выживаемости, дифференцировки и процессов миграции клеток. Эти киназы также отвечают за регуляцию функции иммунной системы. Нарушенная активация пути PI3K подтверждена при онкологических заболеваниях, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинская лимфома, а также при заболеваниях, в основе которых находятся воспалительные процессы, таких как, например, ревматоидный артрит или астма.

Активные киназы PI3 состоят из каталитической субъединицы и регуляторной субъединицы. Семейство киназ PI3K типа I включает четыре регуляторных субъединицы: PI3K- α , - β , - γ и - δ . Изоформы α и β экспрессированы во всех тканях, и их инактивация на эмбриональной стадии развития является летальной. Экспрессия изоформ γ и δ ограничена гематопозитическим барьером; их инактивация не является летальной, а приводит скорее к возникновению синдрома иммунодефицита у развивающихся организмов.

Киназы липидов PI3 катализируют выработку фосфатидилинозитол(3,4,5)трифосфата (PIP₃) путем фосфорилирования фосфатидилинозитола через промежуточные соединения: фосфатидилинозитол-3-фосфат (PIP) и фосфатидилинозитол-3,4-бисфосфат. Фосфолипид PIP₃, расположенный в клеточной мембране, является местом связывания для белка АКТ, степень фосфорилирования которого отражает активность пути PI3K.

Таким образом, ингибирование PI3K представляет собой привлекательный механизм для лечения многих заболеваний, при которых может иметь значение уровень фосфорилирования белка АКТ в клетках.

Ввиду того, что экспрессия PI3K α и β имеет место в широком спектре тканей, а также учитывая роль указанных киназ в эмбриональном развитии, неселективные ингибиторы PI3K могут иметь ограниченную переносимость и высокую токсичность.

Таким образом, существует потребность в селективных ингибиторах PI3K, в частности ингибиторах PI3K δ , демонстрирующих желаемую активность и ограниченную способность вызывать нежелательные побочные эффекты.

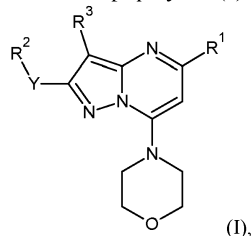
В уровне техники раскрыты различные ингибиторы киназ липидов PI3.

В WO 2010/136491 и WO 2010/138589 раскрыты бициклические индолопиримидиновые соединения, демонстрирующие ингибирующую активность в отношении PI3-киназы и пригодные для лечения заболеваний, таких как воспалительные и иммунологические расстройства и раковые заболевания.

В WO 2011/101429 раскрыты морфолинозамещенные пиридо[3,2-d]пиримидиновые соединения, демонстрирующие ингибирующую активность в отношении PI3-киназы и пригодные для лечения заболеваний, таких как воспалительные и иммунологические расстройства и раковые заболевания.

Задачей настоящего изобретения является обеспечение новых соединений-ингибиторов PI3K, потенциально подходящих для лечения воспалительных и иммунологических заболеваний и расстройств и раковых заболеваний, при этом указанные соединения будут демонстрировать селективную активность, нацеленную на конкретные изоформы PI3K, в частности PI3K дельта.

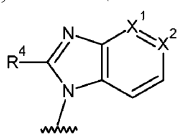
Изобретение относится к соединению общей формулы (I)



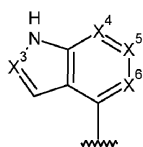
(I),

где Y представляет собой -CH₂- или >C=O;

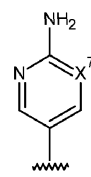
R¹ выбран из группы, состоящей из A1, A2 и A3:



A1

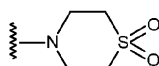


A2



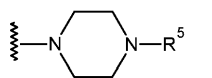
A3

R² представляет собой диоксотиоморфолиновый фрагмент B1



B1

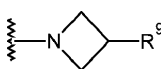
пиперазинильный фрагмент B2



B2

где два атома углерода указанного пиперазинового кольца могут быть необязательно соединены метиленовым мостиком с образованием 2,5-дизабиициклического фрагмента, и R^5 выбран из группы, состоящей из $-\text{SO}_2\text{CH}_3$; $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_3$ -алкила; $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3-\text{C}_5$ -циклоалкила; фенила, замещенного $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_3$ -алкилом; и $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$, при этом R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода, CH_3 , циклопропила и CONH_2 , при условии, что только один из R^6 , R^7 и R^8 может представлять собой циклопропил или CONH_2 , или один из R^6 , R^7 и R^8 представляет собой атом водорода, а остальные два из R^6 , R^7 и R^8 объединены с образованием $-(\text{CH})_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$ или $-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)-$;

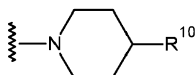
азетидинильный фрагмент B3



B3

где R^9 выбран из группы, состоящей из морфолино, 2,6-диметилморфолино, 1,1-диоксотиморфолино, 4,4-дифторпиперидинил и 3-метоксиазетидин-1-ила; или

пиперидинильный фрагмент B4



B4

где R^{10} выбран из группы, состоящей из C_1-C_4 -алкила; C_1-C_4 -алкила, замещенного посредством OH ; $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-алкил})$; $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-алкил})_2$; $-\text{NHCONH}-\text{C}_1-\text{C}_3$ -алкила; $-\text{NHCONH}-\text{C}_1-\text{C}_3$ -фенила; пиперазинила и пиперазинила, замещенного C_1-C_3 -алкилом в положении 4;

R^3 выбран из группы, состоящей из H , галогена и C_1-C_4 -алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из C_1-C_4 -алкила, C_3-C_4 -циклоалкила, C_1-C_4 -алкила, замещенного посредством C_1-C_4 -алкокси, и CHF_2 ;

X^1 и X^2 имеют следующие значения:

(i) X^1 представляет собой CH , и X^2 представляет собой CH или N ;

(ii) X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CH или

(iii) X^1 представляет собой CH и X^2 представляет собой $\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$;

X^3 , X^4 , X^5 и X^6 имеют следующие значения:

(i) X^3 представляет собой N , X^4 представляет собой CH , X^5 представляет собой CH и X^6 представляет собой CH ;

(ii) X^3 представляет собой CH , X^4 представляет собой N , X^5 представляет собой CH и X^6 представляет собой CH ;

(iii) X^3 представляет собой CH , X^4 представляет собой CH , X^5 представляет собой N и X^6 представляет собой CH ;

(iv) X^3 представляет собой CH , X^4 представляет собой CH , X^5 представляет собой CH и X^6 представляет собой CH или CF ; или

(v) X^3 представляет собой CH , X^4 представляет собой CH , X^5 представляет собой CF и X^6 представляет собой CH ;

X^7 представляет собой CH или N ;

волнистая линия означает место присоединения;

и кислотно-аддитивным солям указанного соединения.

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где Y представляет собой $-\text{CH}_2-$.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где Y представляет собой $>\text{C}=\text{O}$.

Одна группа соединений согласно настоящему изобретению представляет собой соединения формулы (I), где R^3 представляет собой H .

Другая группа соединений согласно настоящему изобретению представляет собой соединения формулы (I), где R^3 представляет собой C_1-C_4 -алкил. Предпочтительно R^3 представляет собой метил.

Еще одна группа соединений согласно настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (I), где R^3 представляет собой атом галогена. Атом галогена включает атомы хлора, брома и фтора и предпочтительно представляет собой атом хлора.

В другом варианте реализации соединений согласно настоящему изобретению R^2 представляет собой В1.

В другом варианте реализации соединений согласно настоящему изобретению R^2 представляет собой В2.

Другая подгруппа соединений согласно настоящему изобретению представляет собой соединения формулы (I), где R^5 в В2 представляет собой $-CR^6R^7R^8$, и R^8 , R^6 , R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из атома водорода и CH_3 , т.е. R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, выбранный из группы, состоящей из CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ и $C(CH_3)_3$. Предпочтительно R^5 представляет собой $C(CH_3)_3$ (трет-бутил).

В другом варианте реализации соединений согласно настоящему изобретению R^2 представляет собой В3.

В другом варианте реализации соединений согласно настоящему изобретению R^2 представляет собой В4.

В одном варианте соединений согласно настоящему изобретению R^1 представляет собой А1 или А2.

В другом варианте реализации R^1 представляет собой А1, где X^1 представляет собой СН и X^2 представляет собой СН или N.

В одной подгруппе указанного варианта R^1 представляет собой А1, где X^1 представляет собой СН, и X^2 представляет собой СН или N, и R^2 представляет собой В2 или В4. В частности, X^1 представляет собой СН, и X^2 представляет собой СН. В одном из вариантов реализации такой подгруппы Y представляет собой $-CH_2-$. Предпочтительно R^5 в В2 фрагмент представляет собой C_1 - C_4 -алкил, в частности трет-бутил. Также предпочтительно R^{10} во фрагменте В4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный посредством ОН, в частности 2-гидроксипропан-2-ил.

В другой подгруппе указанного варианта R^1 представляет собой А1, где X^1 представляет собой СН, и X^2 представляет собой СН или N, и R^2 представляет собой В3, и Y представляет собой $-CH_2-$. В частности, X^1 представляет собой СН, и X^2 представляет собой СН.

В другом варианте реализации R^1 представляет собой А1, где X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой СН, и R^2 представляет собой В2 или В4. В подгруппе указанного варианта реализации Y представляет собой $-CH_2-$. Предпочтительно R^5 в В2 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, в частности трет-бутил. Также предпочтительно R^{10} в В4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный посредством ОН, в частности, 2-гидроксипропан-2-ил.

В другом варианте реализации R^1 представляет собой А1, где X^1 представляет собой СН и X^2 представляет собой $C-O-CH_3$. В подгруппе указанного варианта реализации Y представляет собой $-CH_2-$. Предпочтительно R^5 в В2 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, в частности трет-бутил. Также предпочтительно R^{10} в В4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный посредством ОН, в частности 2-гидроксипропан-2-ил.

Предпочтительно R^4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил, в частности метил, этил или изопропил. Также предпочтительно R^4 представляет собой циклопропил или циклобутил. Наиболее предпочтительно R^4 представляет собой CHF_2 .

В дополнительном варианте соединений согласно изобретению R^1 представляет собой А2.

В подгруппе указанного варианта R^1 представляет собой А2, где X^3 представляет собой N, X^4 представляет собой СН, X^5 представляет собой СН, и X^6 представляет собой СН, и R^2 представляет собой В2 или В4. В одном из вариантов реализации указанной подгруппы Y представляет собой $-CH_2-$. Предпочтительно R^5 в В2 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, в частности трет-бутил. Также предпочтительно R^{10} в В4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный посредством ОН, в частности 2-гидроксипропан-2-ил.

В другой подгруппе указанного варианта R^1 представляет собой А2, где X^3 представляет собой СН, X^4 представляет собой N, X^5 представляет собой СН, и X^6 представляет собой СН, и R^2 представляет собой В2 или В4. В одном из вариантов реализации указанной подгруппы Y представляет собой $-CH_2-$. Предпочтительно R^5 в В2 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, в частности трет-бутил. Также предпочтительно R^{10} в В4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный посредством ОН, в частности 2-гидроксипропан-2-ил.

В другой подгруппе указанного варианта R^1 представляет собой А2, где X^3 представляет собой СН, X^4 представляет собой СН, X^5 представляет собой N, и X^6 представляет собой СН, и R^2 представляет собой В2 или В4. В одном из вариантов реализации указанной подгруппы Y представляет собой $-CH_2-$. Предпочтительно R^5 в В2 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, в частности трет-бутил. Также предпочтительно R^{10} в В4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный посредством ОН, в частности 2-гидроксипропан-2-ил.

В другой подгруппе указанного варианта R^1 представляет собой А2, где X^3 представляет собой СН, X^4 представляет собой СН, X^5 представляет собой СН и X^6 представляет собой СН или CF, в частности СН, и R^2 представляет собой В2 или В4. В одном из вариантов реализации указанной подгруппы Y пред-

ставляет собой $-\text{CH}_2-$. Предпочтительно R^5 в В2 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, в частности трет-бутил. Также предпочтительно R^{10} в В4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный посредством ОН, в частности 2-гидроксипропан-2-ил.

В другой подгруппе указанного варианта R^1 представляет собой А2, где X^3 представляет собой СН, X^4 представляет собой СН, X^5 представляет собой СН, и X^6 представляет собой СН или CF, в частности СН, и R^2 представляет собой В2 или В4. Предпочтительно R^5 в В2 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, в частности трет-бутил. Также предпочтительно R^{10} в В4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный посредством ОН, в частности 2-гидроксипропан-2-ил.

В другой подгруппе указанного варианта, R^1 представляет собой А2, где X^3 представляет собой СН, X^4 представляет собой СН, X^5 представляет собой CF, и X^6 представляет собой СН, и R^2 представляет собой В2 или В4. Предпочтительно R^5 в В2 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, в частности трет-бутил. Также предпочтительно R^{10} в В4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный посредством ОН, в частности 2-гидроксипропан-2-ил.

В другом варианте соединений согласно настоящему изобретению R^1 представляет собой А3 фрагмент, и R^2 представляет собой В2 или В4. Предпочтительно R^5 в В2 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, в частности трет-бутил. Также предпочтительно R^{10} в В4 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, замещенный посредством ОН, в частности 2-гидроксипропан-2-ил.

В одной подгруппе соединений согласно настоящему изобретению R^1 представляет собой А1 или А2, и R^2 представляет собой В2 или В4.

Предпочтительно R^5 в В2 представляет собой трет-бутил. Предпочтительно R^{10} в В4 представляет собой 2-гидроксипропан-2-ил.

Если конкретно не указано иное, термин " C_1 - C_4 -алкил", используемый в настоящем описании, включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил и трет-бутил. Термин " C_1 - C_3 -алкил" включает метил, этил, н-пропил и изопропил.

Термин " C_1 - C_4 -алкокси" включает метокси, этокси, н-пропокси, н-бутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Термин " C_3 - C_4 -циклоалкил" включает циклопропил и циклобутил, а термин " C_3 - C_5 -циклоалкил" включает циклопропил, циклобутил и цикlopентил.

Соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению демонстрируют способность ингибировать PI3-киназу и могут находить применение в качестве лекарственных средств, в частности, для лечения заболеваний и расстройств иммунной системы, воспалительных заболеваний и расстройств и рака. Специфической характеристикой соединений согласно настоящему изобретению является высокая селективность ингибирования киназы PI3K дельта (PI3K δ) по сравнению с другими изоформами данной киназы. Это позволяет ожидать пониженную токсичность по сравнению с ингибиторами широкого спектра, действующими на несколько изоформ PI3K.

Другим аспектом настоящего изобретения, таким образом, является соединение формулы (I), определенное выше, для применения в качестве лекарственного средства.

Еще одним аспектом настоящего изобретения, таким образом, является применение соединения формулы (I), определенного выше, для получения лекарственного средства для лечения заболеваний и расстройств иммунной системы, воспалительных заболеваний и расстройств и рака.

Другим аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), определенное выше, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Другим аспектом согласно настоящему изобретения является способ лечения заболеваний и расстройств иммунной системы, воспалительных заболеваний и расстройств и рака, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I), определенного выше.

Кислотно-аддитивные соли соединений формулы (I) согласно настоящему изобретению включают, в частности, соли, образованные с фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими кислотами. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли. Неорганические и органические кислоты, которые способны образовывать кислотно-аддитивные соли, включая фармацевтически приемлемые соли, с соединениями, имеющими основной атом азота, и способы их получения, хорошо известны в данной области техники. Соли с неорганическими кислотами могут, в частности, включать соли хлороводородной, бромоводородной, серной и фосфорной кислот. Соли с органическими кислотами могут, в частности, включать соли метансульфоновой, этансульфоновой, н-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой, нафталинсульфоновой, уксусной, пропионовой, молочной, винной, яблочной, лимонной, фумаровой, малеиновой и бензойной кислот. Следует понимать, что объем настоящего изобретения включает также соли, образованные с кислотами, отличными от фармацевтически приемлемых, но которые могут быть применены, в частности, в качестве промежуточных соединений при получении, выделении и очистке соединений согласно настоящему изобретению.

Конкретные соединения согласно настоящему изобретению выбраны из группы, состоящей из соединений, представленных ниже в разделе "Примеры", и их кислотно-аддитивных солей, в частности фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, включая кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими и органическими кислотами.

Соединения формулы (I) могут быть получены таким образом, как в общем описано ниже и конкретно описано в примерах получения промежуточных соединений и соединений согласно настоящему изобретению, и изображено на схемах 1, 2 и 3.

Схема 1

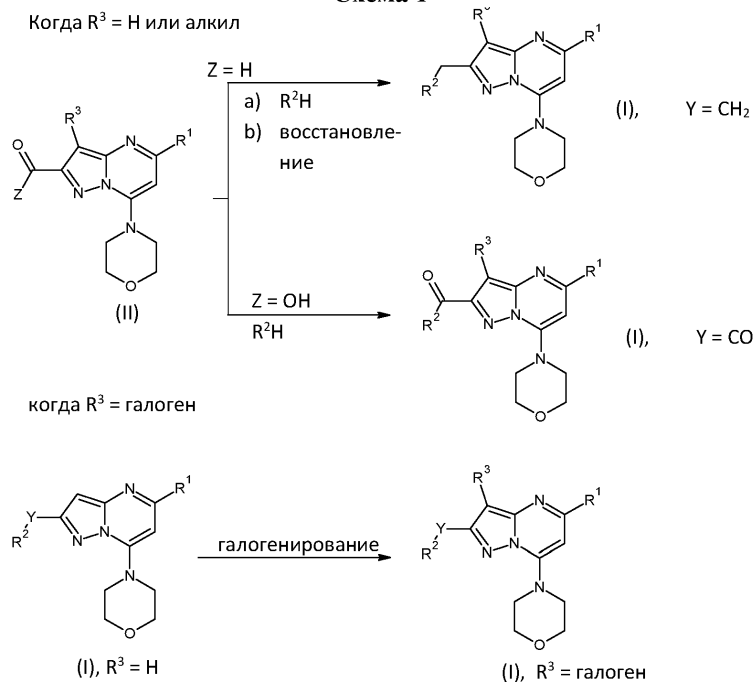


Схема 2

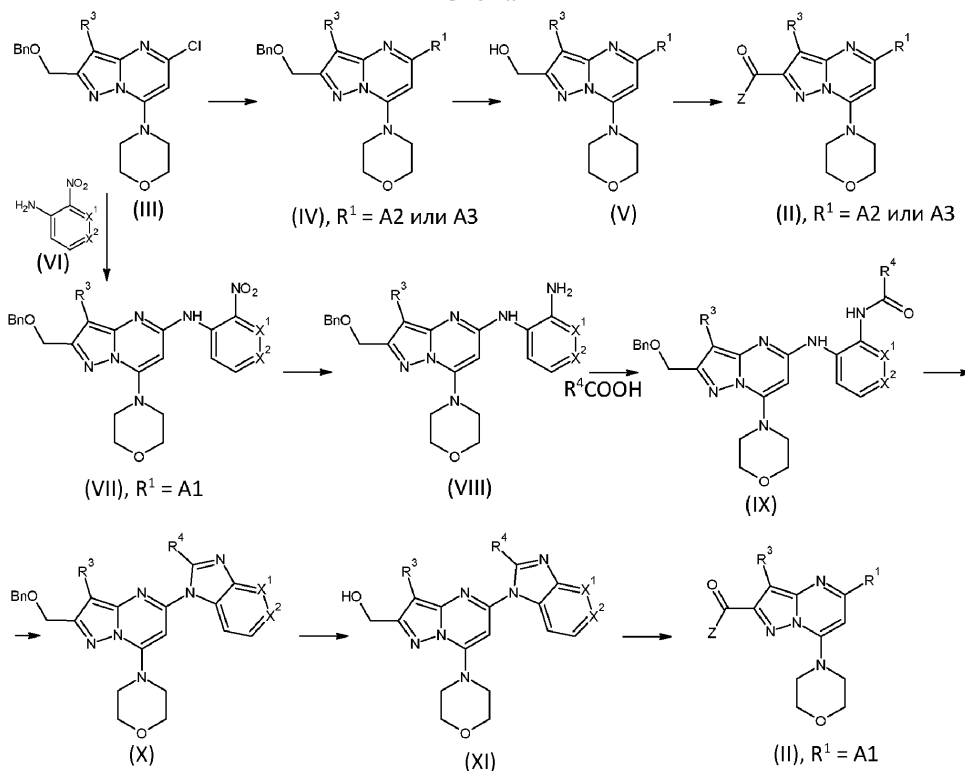
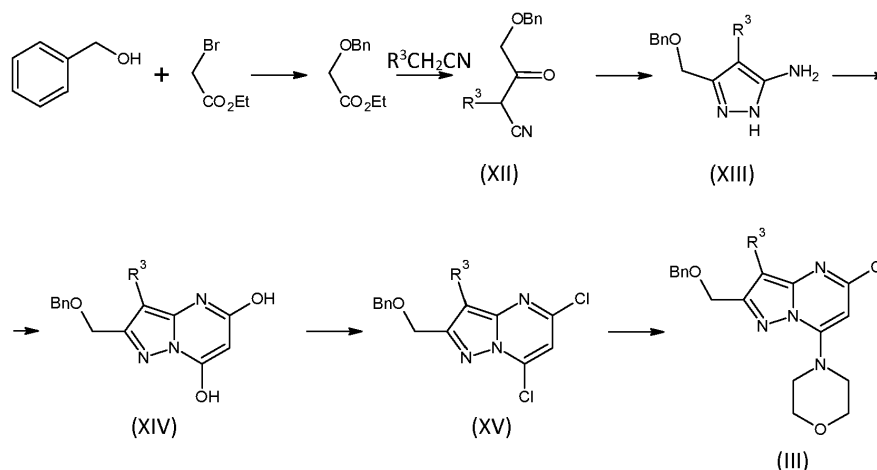
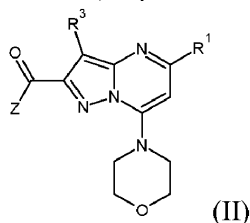


Схема 3



Как показано на вышеприведенной схеме 1, соединения формулы (I), где R^3 представляет собой атом водорода или C_1 - C_4 -алкил, а остальные символы имеют значение, определенное выше, могут быть получены из альдегида или кислоты формулы (II), где Z представляет собой атом водорода или OH соответственно, а остальные символы имеют значение, определенное для формулы (I)



Соединение формулы (II), где Z представляет собой атом водорода, приводят во взаимодействие с амином формулы R^2H в реакции восстановительного аминирования с получением соединения формулы (I), где Y представляет собой CH_2 и R^3 представляет собой атом водорода или C_1 - C_4 -алкил.

Реакция восстановительного аминирования с амином R^2H может быть проведена в диапазоне температур от $0^\circ C$ до температуры кипения компонента реакционной смеси, имеющего наименьшую температуру кипения, в органическом растворителе, таком как, например, хлороформ, дихлорметан, диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, толуол, гексан, тетрагидрофуран или диметоксиэтан. Восстанавливающий агент может представлять собой, например, борогидрид натрия, триацетоксиборогидрид натрия или цианогидрид натрия. Наиболее подходящими условиями являются применение дихлорметана в качестве растворителя, триацетоксиборогидрида натрия в качестве восстанавливающего агента и проведение реакции при комнатной температуре.

Соединение формулы (II), где Z представляет собой OH, приводят во взаимодействие с амином формулы R^2H в реакции амидирования с получением соединения формулы (I), где Y представляет собой $>C=O$ и R^3 представляет собой атом водорода или C_1 - C_4 -алкил.

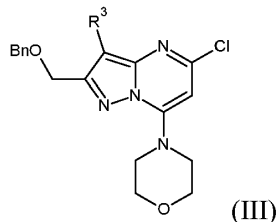
Реакция амидирования с амином R^2H может быть проведена в диапазоне температур от $0^\circ C$ до температуры кипения компонента реакционной смеси, имеющего наименьшую температуру кипения (температура флегмы), в органическом растворителе, таком как, например, хлороформ, дихлорметан, диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, толуол, гексан, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил или диэтиловый эфир. Реакцию проводят в присутствии карбодиимида, например N,N'-диизопропилкарбодиимида, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида хлор гидрата или 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксида гексафторфосфата (HATU), добавки, такой как 1-гидроксибензотриазол (HOBT) или N-гидроксисукцинимид, и третичного амина, такого как, например, триэтиламин (ТЭА) или N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA). Наиболее подходящими условиями для проведения амидирования являются комнатная температура, проведение реакции в диметилформамиде в присутствии 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) гидрохлорида, добавки 1-гидроксибензотриазола (HOBT) и триэтиламина (ТЭА).

Соединения формулы (I), где R^3 представляет собой атом галогена, могут быть получены путем галогенирования соединений формулы (I), где R^3 представляет собой атом водорода.

Реакция галогенирования может быть проведена с применением молекулярного галогена или N-галогенсукцинимид в качестве галогенирующего агента при температуре в диапазоне от $0^\circ C$ до температуры кипения компонента смеси, имеющего наименьшую температуру кипения, в органическом растворителе, таком как, например, хлороформ, дихлорметан, диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, толуол, гексан, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил или

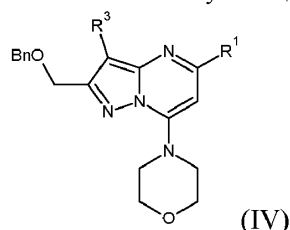
диэтиловый эфир. Наиболее подходящими условиями для проведения данной реакции являются применение N-галогенсукцинимидов в дихлорметане в качестве растворителя при 30°C.

Соединения формулы (II) получают из соединений формулы (III), где R³ представляет собой атом водорода или C₁-C₄-алкил и Bn представляет собой бензил



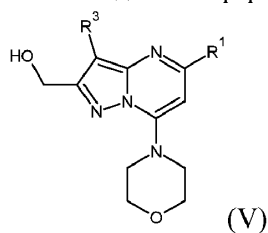
как изображено на схеме 2.

В случае получения соединения формулы (II), где R¹ представляет собой A2 или A3, соединение формулы (III) подвергают реакции Сузуки с бороновой кислотой R¹B(OH)₂ или ее сложным эфиром, в частности циклическим сложным эфиром, такой как пинаколовый сложный эфир, с получением соединения формулы (IV), где Bn представляет собой бензильную защитную группу.



В реакции Сузуки используют палладиевые катализаторы, например ацетат палладия, тетраakis-(трифенилфосфино)палладий(0), бис-(трифенилфосфино)палладия хлорид, трис-(дибензилиденацетон)-дипалладий(0), аддукт 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида с дихлорметаном, основание, например фосфат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или ацетат натрия, и органический растворитель, например толуол, гексан, тетрагидрофуран, диоксан или 1,2-диметоксиэтан, при температуре из диапазона от 0°C до температуры кипения компонента смеси с наименьшей температурой кипения. Наиболее подходящими условиями для проведения данной реакции являются тетраakis-(трифенилфосфино)палладий(0) в качестве катализатора, 2М водный раствор карбоната натрия в качестве основания и 1,2-диметоксиэтан в качестве растворителя при температуре флегмы.

Далее с соединения формулы (IV) снимают защиту путем удаления бензильной группы (Bn), защищающей гидроксильную группу, с получением соединения формулы (V)



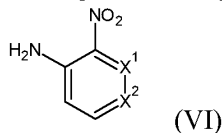
Удаление бензильной защитной группы может быть проведено путем гидрогенирования соединения формулы (IV) в присутствии палладия на активированном угле, проведение реакции в органическом растворителе, таком как, например, метанол, этанол, диметилформамид, диоксан, циклогексан, толуол или их смеси, при температуре от 0°C до температуры кипения компонента смеси, имеющего наименьшую температуру кипения, под давлением водорода в диапазоне от 1 до 100 бар. Наиболее подходящими условиями проведения данной реакции являются смесь растворителей диметилформамида (ДМФА) и этанола (EtOH) с добавлением муравьиной кислоты, проведение реакции при повышенной температуре, такой как примерно 60°C, под давлением водорода примерно 1 бар.

Полученное таким образом соединение формулы (V) превращают в альдегид или кислоту формулы (II) путем окисления, применяя подходящие окисляющие агенты.

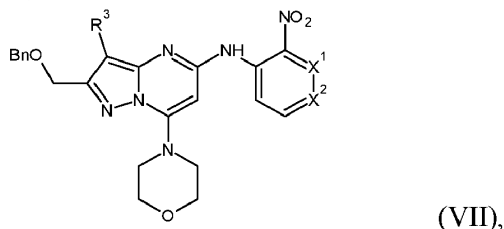
Соединение формулы (V) может быть превращено в альдегид формулы (II) путем окисления с применением реагента Коллинза, реагента Десса-Мартина, пиридиния дихромата (PDC), пиридиния хлорхромата (PCC), 2-иодоксибензойной кислоты (IBX), диоксида марганца, или в реакции Сверна в растворителе, таком как дихлорметан, ацетонитрил, гексан, толуол, диметилформамид (ДМФА), диметилацетамид, диметилсульфоксид (ДМСО) или диоксан, при температуре от 0°C до температуры кипения компонента смеси с наименьшей температурой кипения. Наиболее подходящими условиями для проведения данной реакции являются применение реагента Десса-Мартина в растворителе, таком как ДМФА, при комнатной температуре.

Соединение формулы (V) может быть превращено в кислоту формулы (II) путем окисления с применением реагента Джонса, перманганата калия, пиридиния дихромата (PDC), тетраоксида рутения, 2,2,6,6-тетраметилпиперидиния N-оксида в растворителе, таком как ацетонитрил, вода, толуол, ацетон, диоксан или тетрагидрофуран, при температуре от 0°C до температуры кипения компонента смеси с наименьшей температурой кипения. Наиболее подходящими условиями являются применение реагента Джонса в водном растворе при температуре флегмы.

В случае получения соединения формулы (II), где R¹ представляет собой A1, соединения формулы (III) сначала превращают в реакции Бухвальда-Хартвига с нитросоединением формулы (VI)



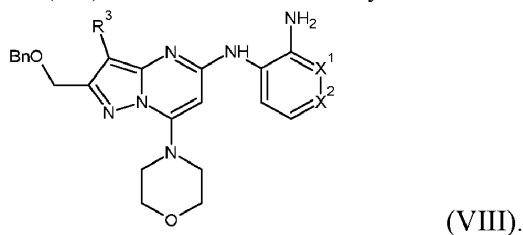
в соединение формулы (VII)



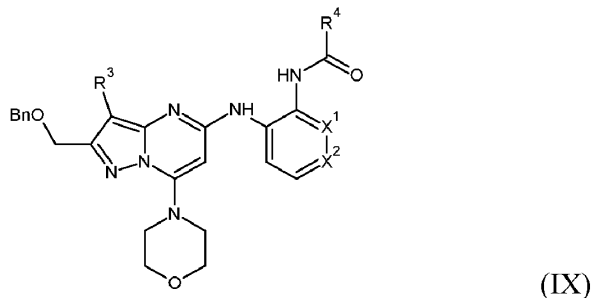
где Bn представляет собой бензильную защитную группу.

Реакцию Бухвальда-Хартвига проводят в присутствии палладиевого катализатора, например ацетата палладия, тетракис-(трифенилфосфино)палладия(0), бис-(трифенилфосфино)палладия хлорида, трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0), аддукта 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида с дихлорметаном, основания, например фосфата натрия, карбоната натрия, карбоната калия, карбонат цезия, ацетата натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, трет-бутанолат натрия или трет-бутанолат калия, фосфатного лиганда, такого как, например, трифенилфосфин, 9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфин)ксантен, (2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин, 2-дициклогексилфосфин-2',4',6'-триизопропилбифенил, (2-бифенил)дициклогексилфосфин, и органического растворителя, например толуола, гексана, тетрагидрофурана, диоксана или 1,2-диметоксизтана, при температуре от 0°C до температуры кипения компонента смеси с наименьшей температурой кипения. Наиболее подходящими условиями для проведения данной реакции являются температура флегмы, присутствие трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) в качестве катализатора, 9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфин)ксантена, карбоната цезия, толуола в качестве растворителя.

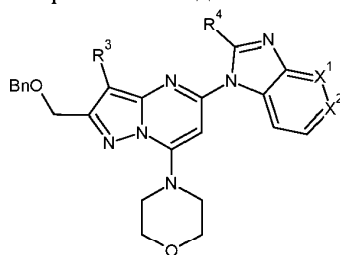
Далее соединение формулы (VII) восстанавливают с получением соединения формулы (VIII)



Далее соединение формулы (VIII) подвергают реакции амидирования с кислотой формулы R⁴COOH аналогично тому, как описано для получения соединения формулы (I) из соединения формулы (II), где Z представляет собой гидроксильную группу (-OH), с получением соединения формулы (IX)

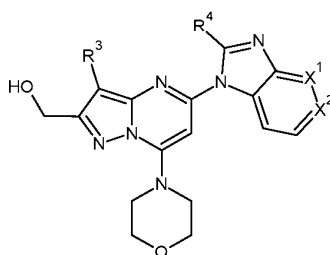


Соединение формулы (IX) превращают в соединение формулы (X) путем циклизации посредством нагревания в уксусной кислоте с обратным холодильником



(X)

Далее из соединения (X) удаляют бензильную группу, защищающую гидроксильную группу, как описано выше для снятия защиты с гидроксильной группы в соединении формулы (IV), с получением соединения формулы (XI)



(XI),

и полученное таким образом соединение формулы (XI) превращают путем окисления в альдегид или кислоту формулы (II), где R¹ представляет собой группу A1, применяя подходящий окисляющий агент, как описано выше для окисления соединения формулы (V).

Соединение формулы (III) может быть получено, как показано на схеме 3.

Способы получения промежуточных соединений, представленных на схеме 3, были разработаны на основании способов, представленных в литературе для соединений аналогичной структуры.

В соответствии со схемой 3 в результате приведения во взаимодействие бензилового спирта с этилбромацетатом в присутствии сильного основания, такого как гидрид натрия, аналогично описанному в WO 2011/109267, получают этил-2-бензилоксиацетат, который далее превращают в нитрил формулы (XII) в реакции с нитрилом формулы R³CH₂CN, где R³ представляет собой атом водорода или C₁-C₄-алкил, проводимой в присутствии сильного основания, такого как бутиллитий, аналогично описанному в WO 2009/106539. Нитрил формулы (XII) превращают в соединение формулы (XIII) в реакции циклизации с гидразином, аналогично описанному в WO 2009/106539. Соединение формулы (XIII) путем реакции циклизации с диэтилмалонатом в присутствии сильного основания, такого как этанолат натрия, превращают в соединение формулы (XIV), которое далее превращают в соединение формулы (XV) путем хлорирования посредством фосфорилтрихлорида (POCl₃), а затем полученное соединение формулы (XV) превращают в соединение формулы (III) путем реакции с морфолином в присутствии основания, такого как карбонат натрия. Условия и способ проведения реакций, представленных на схеме 3, подробно описаны ниже в описании получения промежуточных соединений.

Промежуточные соединения формулы R²N представляют собой либо известные соединения, которые являются коммерчески доступными, либо указанные соединения могут быть получены с применением известных способов, как подробно представлено ниже в описании получения промежуточных соединений. В большинстве случаев описанную выше реакцию восстановительного аминирования между соединением, содержащим карбонильную систему, и соответствующим амином, применяли для получения промежуточных соединений R²N. Для соединений R²N, содержащих систему мочевины, применяли реакцию между первичным амином и производным изоцианата. Указанная реакция может быть проведена при температуре от -80°C до температуры кипения компонента смеси с наименьшей температурой кипения в органическом растворителе, таком как, например, хлороформ, дихлорметан, диоксан, диметилформамид, диметилацетамид, толуол, гексан, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, диметилсульфоксид, ацетонитрил или диэтиловый эфир.

Бороновые кислоты R¹B(OH)₂ и их сложные эфиры, такие как сложные эфиры pinacola, являются коммерчески доступными или могут быть получены с применением реакции Мияуры или в реакции между галогеновым производным и бороновой кислотой или ее сложным эфиром в присутствии основания или палладиевого катализатора.

Нитрилы формулы R³CH₂CN, где R³ представляет собой атом водорода или C₁-C₄-алкил, представляют собой известные соединения, которые являются коммерчески доступными.

Соединения формулы (I) могут быть введены для лечения заболеваний и расстройств, указанных в настоящем описании, в виде химического соединения или в форме содержащих их фармацевтической композиции или фармацевтического состава. Как правило, они будут применены в виде фармацевтиче-

ской композиции или фармацевтического состава, содержащего соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями и вспомогательными веществами.

Для лечения указанных выше расстройств, заболеваний и состояний фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть введена любым подходящим способом, предпочтительно пероральным, парентеральным способом или путем ингаляции и будет находиться в виде препарата, предназначенного для применения в медицине, форма которого зависит от предполагаемого способа введения.

Композиции для перорального введения могут иметь форму твердых или жидких препаратов. Твердые препараты могут иметь, например, форму таблетки или капсулы, полученных традиционным образом из фармацевтически приемлемых неактивных вспомогательных веществ, таких как связующие агенты (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, сахароза, карбоксиметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); разрыхлители (например, кроссповидон, кукурузный крахмал или крахмалгликолят натрия); смазывающие агенты (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния), смачивающие агенты (например, лауросульфат натрия). Таблетки могут содержать покрытия, хорошо известные в данной области техники, такие как простые покрытия, покрытия для отложенного/контролируемого высвобождения или энтеросолюбильные покрытия. Жидкие препараты для перорального введения могут быть представлены в форме, например, растворов, сиропов или суспензий, или могут иметь форму сухого твердого продукта для разведения в воде или другой подходящей среде перед применением. Такие жидкие препараты могут быть получены с применением традиционных средств из фармацевтически приемлемых неактивных вспомогательных веществ, таких как суспендирующие агенты (например, сиропы на основе сорбитола, производные целлюлозы или гидрогенизированные съедобные масла), эмульгаторы (например, лецитин или гуммиарабик (acacia gum)), неводные носители (например, миндальное масло, сложные эфиры масел, этиловый спирт или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил- или пропил-н-гидроксibenzoат или сорбиновая кислота). Препараты также могут содержать подходящие буферные агенты, ароматизирующие агенты, окрашивающие агенты и подсластители.

Препараты для перорального введения могут быть приготовлены с обеспечением возможности контролируемого высвобождения активного соединения с применением способов, известных специалисту в данной области техники.

Парентеральный способ введения включает введение посредством внутримышечных и внутривенных инъекций, а также внутривенных инфузий. Композиции для парентерального введения могут, например, иметь форму единичной лекарственной формы, такую как ампулы, или емкостей с несколькими дозами с добавлением консерванта. Композиции могут иметь форму, такую как суспензия, раствор или эмульсия в масляной или водной среде, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие агенты, стабилизаторы и/или диспергирующие агенты. В качестве альтернативы активный ингредиент может быть приготовлен в виде порошка для разведения перед применением в подходящем носителе, например стерильной апиrogenной воде.

Композиции для введения посредством ингаляции могут иметь форму препарата для ингаляции и могут быть введены путем небулизации. Такие препараты содержат активное соединение и вспомогательное (-ые) вещество (-а), и их вводят в виде аэрозоля, т.е. системы мелкодисперсных маленьких частиц твердого или жидкого вещества, суспендированных в газе. Вспомогательные вещества, применяемые при небулизации, могут представлять собой, например, хлорид натрия в качестве регулятора изотоничности, неорганические кислоты и гидроксиды в качестве регуляторов и стабилизаторов pH, бензалкония хлорид в виде консерванта, цитрат натрия в качестве буферного агента, полисорбат 80 в качестве поверхностно-активного вещества, этанол и пропиленгликоль в качестве соразтворителя и сульфаты (VI) в качестве антиоксидантов. Препараты для введения путем ингаляции могут иметь форму ингаляционных препаратов, вводимых под давлением, или сухих порошков для ингаляции.

Способ лечения с применением соединений согласно настоящему изобретению будет включать введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

Предполагаемая дозировка соединений согласно настоящему изобретению составляет от 0,1 до примерно 1000 мг в сутки, в виде разовой дозы или в виде разделенных доз. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что выбор дозировки, требуемой для достижения желаемого биологического эффекта, будет зависеть от большого числа факторов, например конкретного соединения, показания, способа введения, возраста и состояния пациента, и точная дозировка будет в конечном итоге определена уполномоченным врачом.

Примеры

Получение промежуточных соединений.

Этил-2-бензилоксиацетат.

К суспензии 21,8 г (0,545 моль) 60% NaN в 1000 мл сухого толуола по каплям добавляли 47 мл (0,454 моль) бензилового спирта в течение 30 мин. Всю смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Суспензию охлаждали на бане с ледяной водой и по каплям добавляли 66 мл (0,595 моль) этилбромацетата в течение 45 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Всю смесь вливали в ледяную воду (1200 мл), подкисленную 10 мл концентрированной хлороводородной кислоты. Разделяли фазы и водную фазу подвергали экстракции 3× диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. После фильтрации высушивающего агента органические растворители упаривали при пониженном давлении. Остаток отделяли путем дистилляции при пониженном давлении. После дистилляции получали 66,7 г (76%) этил-2-бензилоксиацетата в виде бесцветной жидкости ($T_b=104-106^\circ\text{C}/0,7$ торр). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,39-7,28 (m; 5H), 4,63 (s; 2H), 4,23 (q; J=7,1 Гц; 2H), 4,09 (s; 2H), 1,28 (t; J=7,1 Гц; 3H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 195,23; определено 195,1.

Промежуточное соединение XII-1: 4-бензилокси-3-оксобутиронитрил.

В продутую аргоном колбу, заполненную 750 мл сухого ТГФ, охлажденным до -78°C добавляли 200 мл (0,5 моль) 2,5М раствора n-BuLi в гексане и затем по каплям добавляли 28 мл (0,533 моль) ацетонитрила. Всю смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. К полученной выше суспензии по каплям добавляли 77,7 г (0,4 моль) этил-2-бензилоксиацетата и продолжали перемешивание при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь вливали в ледяную воду и подкисляли 6 М хлороводородной кислотой. Водную фазу подвергали экстракции диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Высушивающий агент отфильтровывали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Промежуточное соединение XII-1 использовали на следующей стадии без очистки. МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190,22; определено 190,1.

Промежуточное соединение XII-2: 4-бензилокси-2-метил-3-оксобутилонитрил.

Получали из этил-2-бензилоксиацетата и пропионитрила, аналогично тому, как описано для промежуточного соединения XII-1.

Промежуточное соединение XIII-1: 3-(бензилоксиметил)-1Н-пиразол-5-амин.

К полученному выше промежуточному соединению XII-1 (примерно 75,7 г, 0,4 моль) добавляли 500 мл этанола и 100 мл (2,1 моль) гидразина моногидрата. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После выпаривания растворителя до сухого состояния при пониженном давлении к остатку добавляли хлороформ и сушили над безводным сульфатом натрия. Высушивающий агент отфильтровывали и выпаривали растворитель, полученную смесь разделяли на хроматографической колонке, применяя систему этилацетат/метанол с градиентом от 100/0 до 95/5 в качестве элюента. После разделения получали 70,4 г (87%) промежуточного соединения XIII-1 в виде масла коричневого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,39-7,28 (m; 5H); 5,59 (s; 1H); 4,53 (s; 2H); 4,50 (s; 2H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204,25; определено 204,1.

Промежуточное соединение XIII-2: 3-(бензилоксиметил)-4-метил-1Н-пиразол-5-амин.

Получали из промежуточного соединения XII-2 аналогично тому, как описано для промежуточного соединения XIII-1.

Промежуточное соединение XIV-1: 2-(бензилоксиметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5,7-диол.

В колбе с раствором этанола натрия, полученным из 53 г (0,74 моль) этанола натрия и 700 мл этанола, растворяли 70,4 г (0,35 моль) промежуточного соединения XIII-1 в 200 мл этанола и добавляли 80 мл (0,53 моль) диэтилмалоната. Реакцию проводили с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 1200 мл воды и подкисляли концентрированной хлороводородной кислотой до pH примерно 2. Осажденное из полученного раствора кремообразное твердое вещество отфильтровывали, промывали и сушили. Получали 79 г (84%) промежуточного соединения XIV-1 в виде кремообразного твердого вещества. МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 294,26; определено 294,1.

Промежуточное соединение XIV-2: 2-(бензилоксиметил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5,7-диол.

Получали из промежуточного соединения XIII-2, аналогично тому, как описано для промежуточного соединения XIV-1.

Промежуточное соединение XV-1: 2-(бензилоксиметил)-5,7-дихлорпиразоло[1,5-a]пиримидин.

Суспензию 30 г (0,11 моль) промежуточного соединения XIV-1 в 270 мл ацетонитрила охлаждали на бане с ледяной водой и добавляли 206 мл (2,2 моль) POCl_3 . Реакцию проводили при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали на выпаривателе, удаляя ацетонитрил и POCl_3 . Остаток вливали в ледяную воду и подщелачивали до pH 5 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Водную

фазу подвергали экстракции этилацетатом и после разделения органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия. После фильтрации высушивающего агента и выпаривания растворителя полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, применяя систему гептан/этилацетат с градиентом от 100/0 до 80/20 в качестве элюента. После разделения получали 13 г (38%) промежуточного соединения XV-1 в виде масла светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,41 - 7,27 (m, 5H); 6,96 (s, 1H); 6,80 (s, 1H); 4,81 (s, 2H); 4,65 (s, 2H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309,17; определено 308,0.

Промежуточное соединение XV-2: 2-(бензилоксиметил)-5,7-дихлор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин.

Получали из промежуточного соединения XIV-2, аналогично методике, описанной для промежуточного соединения XV-1.

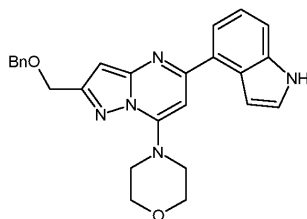
Промежуточное соединение III-1: 2-(бензилоксиметил)-5-хлор-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин.

К раствору 13 г (42,3 ммоль) промежуточного соединения XV-1 в 450 мл ацетона добавляли 5,38 г (50,8 ммоль) карбоната натрия и 6,65 мл (76,2 ммоль) морфолина. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли 500 мл воды и осажденное твердое вещество белого цвета отфильтровывали. Полученное твердое вещество промывали водой и 200 мл смеси вода/ацетон (2/1), затем сушили. Получали 14 г (92%) промежуточного соединения III-1 в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,41 - 7,27 (m, 5H); 6,56 (s, 1H); 6,06 (s, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,62 (s, 2H); 3,98 - 3,90 (m, 4H); 3,82 - 3,74 (m, 4H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 359,83; определено 359,2.

Промежуточное соединение III-2: 2-(бензилоксиметил)-5-хлор-3-метил-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин.

Получали из промежуточного соединения XV-2, аналогично методике, описанной для промежуточного соединения III-1.

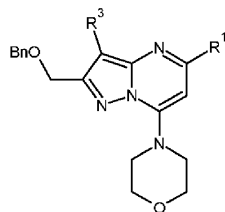
Промежуточное соединение IV-1: 2-(бензилоксиметил)-5-(1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



К раствору 1,88 г (5,24 ммоль) промежуточного соединения III-1 в 52 мл 1,2-диметоксиэтана (ДМЭ) добавляли 1,97 г (7,87 ммоль) пинаколовый эфир индол-4-бороновой кислоты, 0,61 г (0,52 ммоль) тетраakis(трифенилфосфино)палладий(0) и 5,2 мл 2М водного раствора карбоната натрия. Реакцию проводили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит (Celit®) и полученное твердое вещество промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали, применяя выпариватель. Остаток отделяли посредством колоночной хроматографии, применяя систему гептан/этилацетат с градиентом 100/0 до 30/70 в качестве элюента, получая 1,91 г (83%) промежуточного соединения IV-1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8,61 (bs, 1H); 7,61 (dd, $J=7,4$, 0,8 Гц, 1H); 7,50-7,23 (m, 8H); 7,13-7,07 (m, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,66 (s, 1H); 4,81 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 4,02-3,95 (m, 4H); 3,81-3,73 (m, 4H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204,25; определено 204,1.

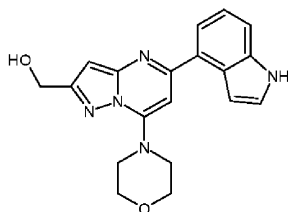
Промежуточные соединения с IV-2 по IV-9, представленные в табл. 1, получали способом, аналогичным описанному для получения промежуточного соединения IV-1 и начиная с промежуточного соединения III-1 ($\text{R}^3=\text{H}$) или III-2 ($\text{R}^3=\text{Me}$) и пинаколового эфира соответствующей бороновой кислоты $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$

Таблица 1

IV ($R^3 = H$, алкил)

№	R^1	R^3	МС-ИЭР [M+H] ⁺	№	R^1	R^3	МС-ИЭР [M+H] ⁺
IV-2		H	458,2	IV-6		H	418,2
IV-3		H	441,2	IV-7		H	417,2
IV-4		H	441,2	IV-8		H	458,2
IV-5		H	441,2	IV-9		Me	454,2

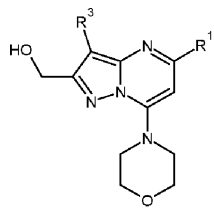
Промежуточное соединение V-1: [7-(морфолин-4-ил)-5-(1H-индол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанол



К раствору 5,0 г (9,1 ммоль) промежуточного соединения IV-1 в 120 мл ДМФА и 60 мл EtOH добавляли 11,3 г 10% Pd/C и 100 мкл муравьиной кислоты. Реакцию проводили при 60°C под давлением, созданным водородом, в течение 24 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры катализатор отфильтровывали через целит (Celite®), твердое вещество промывали EtOH, и полученный фильтрат затем концентрировали, применяя выпариватель. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии, применяя систему гептан/этилацетат с градиентом от 100/0 до 0/100 в качестве элюента. После разделения получали 2,08 г (66%) промежуточного соединения V-1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,36 (bs; 1H); 7,70-7,63 (m; 1H); 7,59-7,52 (m; 1H); 7,52-7,46 (m; 1H); 7,28-7,20 (m; 1H); 7,14-7,09 (m; 1H); 6,78 (s; 1H); 6,55 (s; 1H); 5,36 (t; J=6,0 Гц; 1H); 4,66 (d; J=6,0 Гц; 2H); 3,90 - 3,83 (m; 4H); 3,83 - 3,75 (m; 4H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для C₁₉H₁₉N₅O₂ [M+H]⁺: 350,39; определено 350,2.

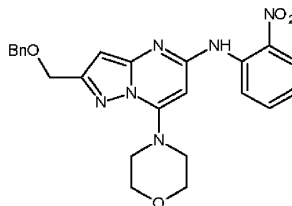
Промежуточные соединения с V-2 по V-9, представленные в табл. 2, получали начиная с соответствующего промежуточного соединения IV способом, аналогичным описанному для получения промежуточного соединения V-1.

Таблица 2

V ($R^3 = \text{H}$, алкил)

№	R^1	R^3	МС-ИЭР [M+H] ⁺	№	R^1	R^3	МС-ИЭР [M+H] ⁺
V-2		H	368,2	V-6		H	328,2
V-3		H	351,2	V-7		H	327,1
V-4		H	351,2	V-8		H	368,2
V-5		H	351,2	V-9		Me	364,2

Промежуточное соединение VII-1: 2-((бензилокси)метил)-7-(морфолин-4-ил)-N-(2-нитрофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин

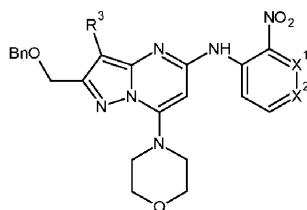


VII-1

В реакционный сосуд вносили 1,65г (4,6 ммоль) промежуточного соединения III-1 добавляли 0,953 г (6,9 ммоль) 2-нитроанилина, 4,49г (13,8 ммоль) карбоната цезия, 0,211 г (0,23 ммоль) трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0), 0,266 г (0,46 ммоль) 9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфин)ксантена и 46 мл сухого толуола. Всю смесь продували аргоном и перемешивали при 110°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит (Celite®) и полученное твердое вещество промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали, применяя выпариватель. Остаток разделяли на хроматографической колонке, применяя систему гептан/этилацетат с градиентом от 50/50 до 0/100 в качестве элюента. После разделения получали 1,84 г (87%) промежуточного соединения VII-1. МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$ [M+H]⁺: 461,49; определено 461,5.

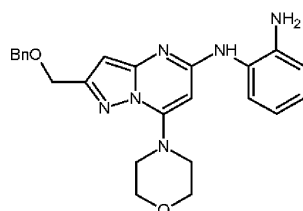
Промежуточные соединения с VII-2 по VII-5, представленные в табл. 3, получали способом, аналогичным описанному для получения промежуточного соединения VII-1, начиная с промежуточного соединения III-1 ($R^3 = \text{H}$) или III-2 ($R^3 = \text{алкил}$) и подходящего нитроаминового производного формулы VI вместо 2-нитроанилина.

Таблица 3

VII ($R^3 = \text{H, алкил}$)

Промежуточное соединение	R^3	X^1	X^2	МС-ИЭР $[M+H]^+$
VII-2	H	N	CH	462,2
VII-3	H	CH	N	462,2
VII-4	H	CH	C-OMe	491,2
VII-5	Me	CH	CH	475,2

Промежуточное соединение VIII-1: N-(2-(бензилоксиметил)-7-(морфолин-4-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)бензол-1,2-диамин

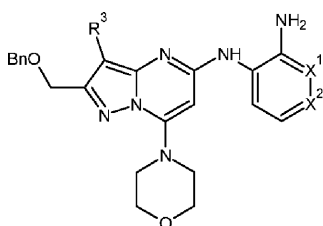


VIII-1

Смесь 1,75 г (3,8 ммоль) промежуточного соединения VII-1 и 3,94 г (19,0 ммоль) дигидрата дихлорида олова (II) в этаноле (25 мл) нагревали с обратным холодильником при перемешивании в течение примерно 20 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли 100 мл этилацетата и 100 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Суспензию фильтровали через целит (Celite®) и разделяли фазы. Водную фазу дважды подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия. Высушивающий агент отфильтровывали и раствор концентрировали, применяя выпариватель. Смесь разделяли на хроматографической колонке (модифицированный силикагель с пропиламином), применяя систему гептан/этилацетат с градиентом от 100/0 до 50/50 в качестве элюента. После разделения получали 1,30 г (79%) промежуточного соединения VIII-1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,41 - 7,27 (m; 5H); 7,3 - 7,17 (m; 1H); 7,17 - 7,08 (m; 1H); 6,87 - 6,75 (m; 2H); 6,17 (s; 1H); 5,34 (s; 1H); 4,68 (s; 2H); 4,61 (s; 2H); 3,93 - 3,86 (m; 4H); 3,57 - 3,49 (m; 4H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ $[M+H]^+$: 431,22; определено 431,2.

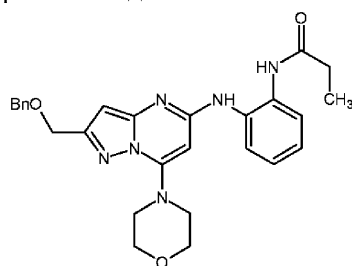
Промежуточные соединения с VIII-2 по VIII-5 ($R^3 = \text{H, алкил}$), представленные в табл. 4, получали, начиная с подходящего промежуточного соединения VII аналогично тому, как описано для получения промежуточного соединения VIII-1.

Таблица 4

VIII ($R^3 = \text{H, алкил}$)

Промежуточное соединение	R^3	X^1	X^2	МС-ИЭР $[M+H]^+$
VIII-2	H	N	CH	432,2
VIII-3	H	CH	N	432,2
VIII-4	H	CH	C-OMe	461,2
VIII-5	Me	CH	CH	445,2

Промежуточное соединение IX-1: N-(2-((2-(бензилоксиметил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)фенил)пропионамид

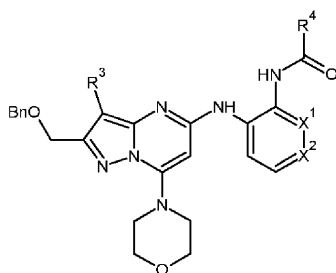


IX-1

К раствору 0,943 г (2,2 ммоль) промежуточного соединения VIII-1 в 50,0 мл сухого ДХМ добавляли 0,364 мл (0,36 г, 4,8 ммоль) пропионовой кислоты, 0,652 г (4,8 ммоль) HOBT, 0,920 г (4,8 ммоль) EDCI и 0,916 мл (0,666 г, 6,6 ммоль) ТЭА. Всю смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. К смеси добавляли 100 мл воды и разделяли фазы. Водную фазу подвергали экстракции 3× посредством ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия. Высушивающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали и после этого реакционную смесь разделяли на хроматографической колонке, применяя систему гептан/этилацетат с градиентом от 50/50 до 0/100 в качестве элюента. После разделения получали 0,84 г (79%) промежуточного соединения IX-1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (s; 1H); 7,61-7,55 (m; 1H); 7,40-7,28 (m; 6H); 7,17-7,11 (m; 2H); 6,18 (s; 1H); 5,38 (s; 1H); 4,68 (s; 2H); 4,62 (s; 2H); 3,96-3,89 (m; 4H); 3,63-3,55 (m; 4H); 2,32 (q; J=7,6 Гц; 2H); 1,15 (t; J=7,6 Гц; 3H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для C₂₇H₃₀N₆O₃ [M+H]⁺: 487,25; определено 487,3.

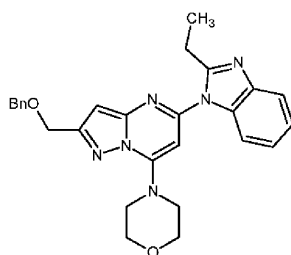
Промежуточные соединения с IX-2 по IX-13 (R³=H, алкил), представленные в табл. 5, получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения IX-1, начиная с подходящего промежуточного соединения VIII и кислоты R⁴COOH вместо пропионовой кислоты.

Таблица 5

IX (R³ = H, алкил)

Промежуточное соединение	R ³	R ⁴	X ¹	X ²	МС-ИЭР [M+H] ⁺
IX-2	H	Me	CH	CH	473,2
IX-3	H	CHF ₂	CH	CH	509,2
IX-4	H	<i>i</i> -Pr	CH	CH	501,3
IX-5	H	цикло-Pr	CH	CH	499,2
IX-6	H	Et	N	CH	488,2
IX-7	H	Et	CH	N	488,2
IX-8	H	Et	CH	C-OMe	517,3
IX-9	H	CHF ₂	N	CH	510,2
IX-10	H	CHF ₂	CH	N	510,2
IX-11	H	CHF ₂	CH	C-OMe	539,2
IX-12	H	CH ₂ -O-CH ₃	CH	CH	503,2
IX-13	Me	CHF ₂	CH	CH	523,2

Промежуточное соединение X-1: 2-(бензилоксиметил)-5-(2-этилбензимидазол-1-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин

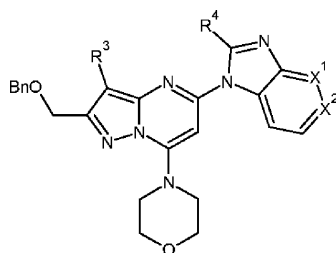


X-1

В колбу вносили 0,763 г (1,57 ммоль) промежуточного соединения IX-1 и растворяли в 200 мл ледяной уксусной кислоты. Реакцию проводили с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали, после чего полученный раствор концентрировали, применяя выпариватель. Остаток разбавляли водой и затем нейтрализовали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу подвергали экстракции 3× этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия. Высушивающий агент отфильтровывали, после чего растворитель выпаривали, применяя выпариватель. Реакционную смесь отделяли на хроматографической колонке, применяя систему гептан/этилацетат с градиентом от 100/0 до 0/100 в качестве элюента. После разделения получали 0,459 г (62%) промежуточного соединения X-1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,84-7,77 (m; 1H); 7,49-7,22 (m; 8H); 6,71 (s; 1H); 6,21 (s; 1H); 4,80 (s; 2H); 4,69 (s; 2H); 4,05-3,95 (m; 4H); 3,91-3,82 (m; 4H); 3,13 (q; J=7,5 Гц; 2H); 1,42 (t; J=7,5 Гц; 3H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 469,23; определено 469,2.

Промежуточные соединения с X-2 по X-13, представленные в табл. 6, получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения, начиная с подходящего промежуточного соединения IX аналогично тому, как описано для получения промежуточного соединения X-1.

Таблица 6

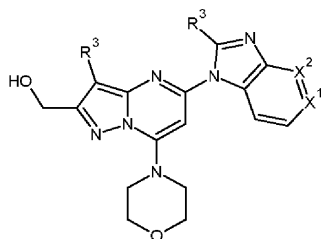
X ($\text{R}^3 = \text{H}$, алкил)

Промежуточное соединение	R^3	R^4	X^1	X^2	МС-ИЭР $[\text{M}+\text{H}]^+$
X-2	H	Me	CH	CH	455,2
X-3	H	CHF_2	CH	CH	491,2
X-4	H	<i>i</i> -Pr	CH	CH	483,3
X-5	H	цикло-Pr	CH	CH	481,2
X-6	H	Et	N	CH	470,2
X-7	H	Et	CH	N	470,2
X-8	H	Et	CH	C-OMe	499,2
X-9	H	CHF_2	N	CH	492,2
X-10	H	CHF_2	CH	N	492,2
X-11	H	CHF_2	CH	C-OMe	521,2
X-12	H	$\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$	CH	CH	485,2
X-13	Me	CHF_2	CH	CH	505,2

Промежуточное соединение XI.

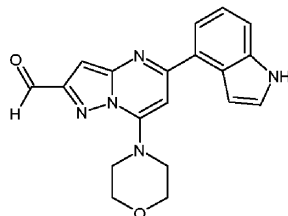
Промежуточные соединения с XI-1 по XI-13, представленные в табл. 7, получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения V-1, начиная с подходящего промежуточного соединения X, и применяя смесь этилацетат/этанол 1/1 вместо ДМФА и этанола.

Таблица 7

XI ($R^3 = \text{H}$, алкил)

Промежуточное соединение	R^3	R^4	X^1	X^2	МС-ИЭР [M+H] ⁺
XI-1	H	Et	CH	CH	379,2
XI-2	H	Me	CH	CH	365,2
XI-3	H	CHF ₂	CH	CH	401,2
XI-4	H	<i>i</i> -Pr	CH	CH	393,2
XI-5	H	цикло-Pr	CH	CH	391,2
XI-6	H	Et	N	CH	380,2
XI-7	H	Et	CH	N	380,2
XI-8	H	Et	CH	C-OMe	409,2
XI-9	H	CHF ₂	N	CH	402,1
XI-10	H	CHF ₂	CH	N	402,1
XI-11	H	CHF ₂	CH	C-OMe	431,2
XI-12	H	CH ₂ -O-CH ₃	CH	CH	395,2
XI-13	Me	CHF ₂	CH	CH	415,2

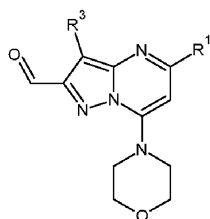
Промежуточное соединение II-1: 5-(1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксиальдегид



К раствору 0,90 г (2,58 ммоль) промежуточного соединения V-1 в 26 мл сухого ДМФА добавляли 1,31 г (3,09 ммоль) реагента Десса-Мартина. Всю смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали и затем промывали этилацетатом. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали на хроматографической колонке в системе гептан/этилацетат с градиентом от 100/0 до 30/70. После разделения получали 0,70 г (78%) промежуточного соединения II-1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,22 (s; 1H); 8,47 (bs; 1H); 7,66-7,59 (m; 1H); 7,57-7,50 (m; 1H); 7,39-7,29 (m; 2H); 7,18-7,09 (m; 2H); 6,83 (s; 1H); 4,08-4,00 (m; 4H); 3,86-3,77 (m; 4H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для C₁₉H₁₇N₅O₂ [M+H]⁺: 348,38; определено 348,1.

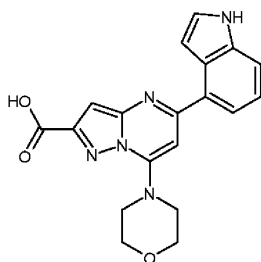
Промежуточные соединения с II-2 по II-9, представленные в табл. 8, получали, начиная с подходящего промежуточного соединения V, аналогично тому, как описано для получения промежуточного соединения II-1.

Таблица 8

II ($R^3 = \text{H, алкил}$)

№	R^3	R^1	МС-ИЭР $[M+H]^+$	№	R^3	R^1	МС-ИЭР $[M+H]^+$
II-2	H		366,1	II-6	H		326,1
II-3	H		349,1	II-7	H		325,1
II-4	H		349,1	II-8	H		366,1
II-5	H		349,1	II-9	Me		362,2

Промежуточное соединение II-10: 5-(1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-2-карбоновая кислота



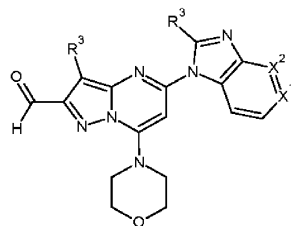
II-10

Получено путем окисления промежуточного соединения II-1.

В колбу с 35 мл 20% раствора серной кислоты добавляли 1,40 г (4,73 ммоль) дихромата калия и затем 1,1 г (3,15 ммоль) промежуточного соединения II-1. Всю смесь доводили до кипения с обратным холодильником при перемешивании и поддерживали при этой температуре в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и осажденное из смеси твердое вещество отфильтровывали. Полученное твердое вещество промывали водой и затем сушили в десикаторе над P_2O_5 . Получали 0,56 г (49%) неочищенного промежуточного соединения II-10 и применяли его на следующей стадии без очистки.

Промежуточные соединения с II-11 по II-23 ($R^3 = \text{H, алкил}$), представленные в табл. 9, получали аналогично тому, как описано для получения промежуточного соединения II-1, начиная с подходящего промежуточного соединения XI.

Таблица 9

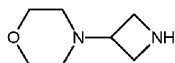


II, R¹ = A1

Промежуточное соединение	R³	R⁴	X¹	X²	МС-ИЭР [M+H]⁺
II-11	H	Et	CH	CH	377,2
II-12	H	Me	CH	CH	363,2
II-13	H	CHF₂	CH	CH	399,1
II-14	H	<i>i</i> -Pr	CH	CH	391,2
II-15	H	цикло-Pr	CH	CH	389,2
II-16	H	Et	N	CH	378,2
II-17	H	Et	CH	N	378,2
II-18	H	Et	CH	C- OMe	407,2
II-19	H	CHF₂	N	CH	400,1
II-20	H	CHF₂	CH	N	400,1
II-21	H	CHF₂	CH	C- OMe	429,1
II-22	H	CH₂-O- CH₃	CH	CH	393,2
II-23	Me	CHF₂	CH	CH	413,2

Промежуточные соединения R²H (амины).

4-(Азетидин-3-ил)морфолин

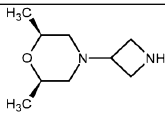
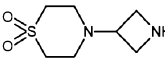
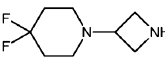
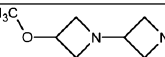


Стадия: 1. К раствору 0,50 г (2,0 ммоль) 1-бензгидрилазетидин-3-она в 20,0 мл сухого ДХМ добавляли 0,21 мл (0,209 г; 2,4 ммоль) морфолина и затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 4 ч добавляли 0,848 г (4,0 ммоль) триацетоксиборогидрида натрия и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. К полученной реакционной смеси добавляли воду и разделяли фазы. Водную фазу подвергали экстракции 3× хлороформом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток, полученный после фильтрации высушивающего агента и выпаривания растворителя при пониженном давлении, очищали на хроматографической колонке. Для разделения использовали систему гептан/этилацетат/MeOH с градиентом от 100/0/0 до 0/95/5. После разделения получали 0,564 г 4-[1-(дифенилометил)азетидин-3-ил]морфолина. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 7,45-7,38 (m; 4H); 7,30-7,22 (m; 4H); 7,20-7,13 (m; 2H); 4,41 (s; 1H); 3,58-3,49 (m; 4H); 3,27-3,18 (m; 2H); 2,93-2,82 (m; 1H); 2,80-2,71 (m; 2H); 2,25-2,13 (m; 4H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для C₂₀H₂₄N₂O [M+H]⁺: 309,20; определено 309,2.

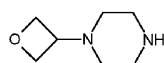
Стадия 2. К раствору 114 мг (0,37 ммоль) продукта, полученного на стадии 1, в 4 мл EtOH добавляли 114 мг 10% Pd/C и 10 мкл муравьиной кислоты. Реакцию проводили при комнатной температуре под давлением водорода в течение 48 ч. Катализатор фильтровали через целит (Celite®), полученное твердое вещество промывали EtOH и фильтрат концентрировали на выпаривателе. Получали 50 мг (95%) 4-(азетидин-3-ил)морфолина. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,76-3,67 (m; 4H); 3,55-3,43 (m; 2H); 3,04-2,90 (m; 2H); 2,90-2,80 (m; 1H); 2,39-2,23 (m; 4H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для C₇H₁₄N₂O [M+H]⁺: 143,12; определено 143,1.

Промежуточные соединения R²H, представленные в табл. 10, получали аналогично тому, как описано для получения 4-(азетидин-3-ил)морфолина, заменяя морфолин на 2,6-диметилморфолин, 1,1-диоксотиморфолин, 4,4-дифторпиперидин или 3-меток시아зетидин соответственно.

Таблица 10

R ² H	Название	МС-ИЭР [M+H] ⁺
	(2 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-4-(азетидин-3-ил)-2,6-диметилморфолин	171,1
	4-(азетидин-3-ил)-1,1-диоксотиоморфолин	191,1
	1-(азетидин-3-ил)-4,4-дифторпиперидин	177,1
	3-метокси-1,3'-биазетидин	143,1

1-(Оксетан-3-ил)пиперазин

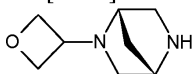


Стадия 1.

К раствору 0,23 мл (0,279 г 3,9 ммоль) 3-оксетанона в 39,0 мл сухого ДХМ добавляли 0,60 г (3,2 ммоль) 1-Вос-пиперазина и затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 4 ч добавляли 1,35 г (6,4 ммоль) триацетоксиборогидрида натрия и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. К полученной реакционной смеси добавляли воду и разделяли фазы. Водную фазу подвергали экстракции 3× хлороформом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации высушивающего агента растворитель выпаривали при пониженном давлении. Получали 0,61 г неочищенного трет-бутил-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,68-4,52 (m; 4H); 3,50-3,32 (m; 5H); 2,31-2,09 (m; 4H); 1,43 (s; 9H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для C₁₂H₂₂N₂O₃ [M+H]⁺: 243,17; определено 243,2.

Стадия 2.

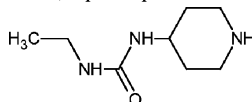
К раствору 0,55 г (2,8 ммоль) продукта, полученного на стадии 1, в 28 мл ДХМ добавляли 16,8 мл трифторуксусной кислоты. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду и реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором карбоната натрия. Разделяли фазы и водную фазу подвергали экстракции 3× хлороформом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия. Высушивающий агент отфильтровывали и упаривали растворитель при пониженном давлении. Полученные таким образом 0,23 г неочищенного 1-(оксетан-3-ил)пиперазина использовали для следующей реакции без очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 4,66-4,56 (m; 4H); 3,66-3,56 (m; 1H); 3,30-3,12 (m; 4H); 2,68-2,51 (m; 4H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для C₇H₁₄N₂O [M+H]⁺: 143,12; определено 143,1.

(1*S*,4*S*)-2-(Оксетан-3-ил)-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан

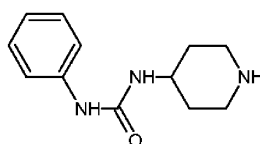
Получали аналогично тому, как описано для получения 1-(оксетан-3-ил)пиперазина, начиная с Z-3-оксетанона и Вос-(1*S*,4*S*)-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептана.

3-Этил-1-(пиперидин-4-ил)мочевина.

Получали, как описано в US 2005/197333, пример 41



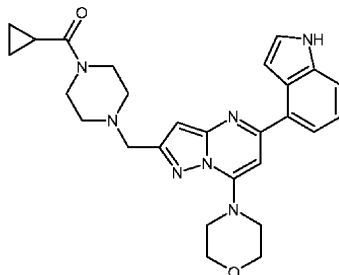
1-Фенил-3-(пиперидин-4-ил)мочевина



Получали аналогично тому, как описано для получения 3-этил-1-(пиперидин-4-ил)мочевины в US 2005/197333, пример 41.

Соединения согласно изобретению.

Пример 1. 2-((4-(Циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин

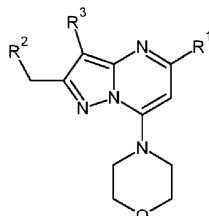


К раствору 124 мг (0,357 ммоль) промежуточного соединения II-1 в 4,0 мл сухого ДХМ добавляли 69,5 мг (0,428 ммоль) 1-(циклопропилкарбонил)пиперазина и затем осуществляли перемешивание при комнатной температуре. Через 1 ч добавляли 151 мг (0,714 ммоль) триацетоксигидрида натрия и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение еще 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду и разделяли фазы. Водную фазу подвергали экстракции 3× хлороформом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации высушивающего агента и выпаривания растворителя при пониженном давлении остаток очищали на хроматографической пластине. Для разделения использовали систему $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 90/10. После разделения получали 170 мг (98%) соединения 1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (bs; 1H); 7,61 (dd; $J=7,4$; 0,8 Гц; 1H); 7,52-7,47 (m; 1H); 7,36-7,27 (m; 2H); 7,13-7,08 (m; 1H); 6,66 (s; 1H); 6,64 (s; 1H); 4,03-3,95 (m; 4H); 3,84 (s; 2H); 3,81-3,65 (m; 8H); 2,71-2,53 (m; 4H); 1,81-1,70 (m; 1H); 1,02-0,95 (m; 2H); 0,79-0,71 (m; 2H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 486,59; определено 486,2.


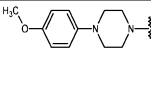

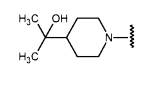

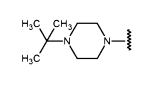

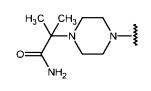

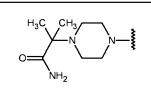

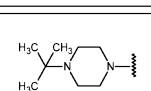

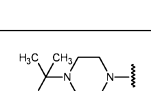

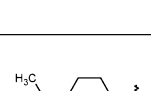

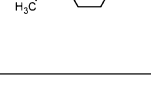

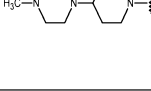

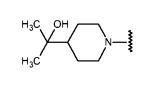

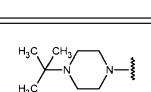

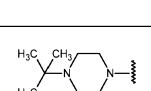

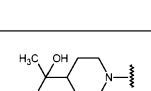

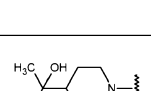
Соединения согласно настоящему изобретению согласно примерам 2-69, где в формуле (I) Y представляет собой $-\text{CH}_2-$ и R^3 представляет собой H или алкил, представленные в табл. 11, получали аналогично тому, как описано в примере 1, начиная с подходящего промежуточного соединения II-1-II-9 и II-11-II-23 и подходящего амина R^2H .


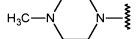

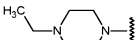

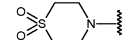

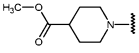

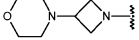

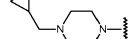

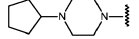

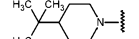

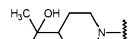

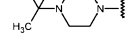

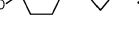

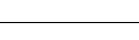






Соединения согласно изобретению формулы (I), где Y представляет собой $-\text{CH}_2-$.


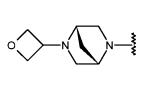

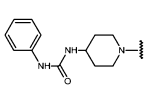

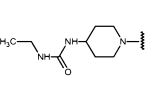

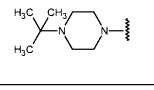

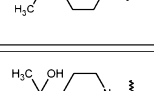

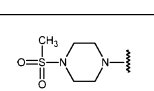

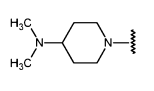

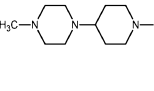

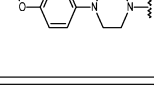

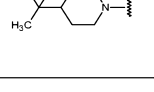

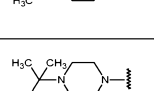

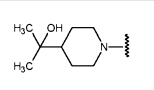

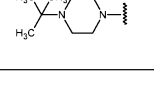

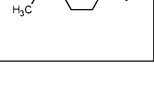

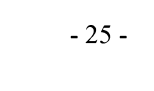


Таблица 11

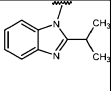
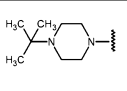
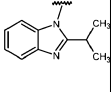
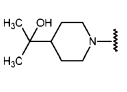
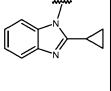
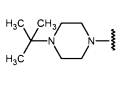
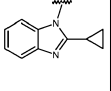
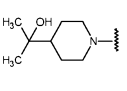
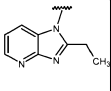
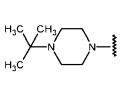
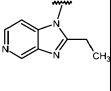
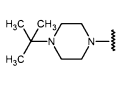
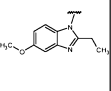
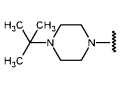
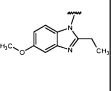
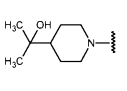
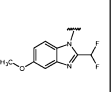
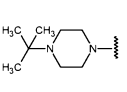
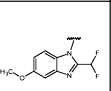
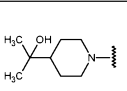
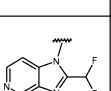
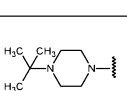
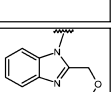
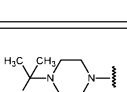
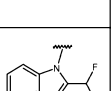
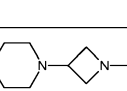
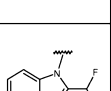
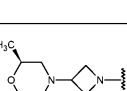
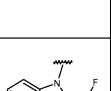
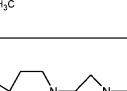
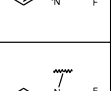
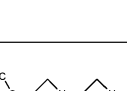


№ пр.	Химическое название	R^1	R^2	R^3	МС-ИЭР $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H ЯМР (300 МГц)
2	5-(1H-индол-4-ил)-2-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин			H	496,2	(CDCl_3) δ : 8,55 (bs; 1H); 7,49-7,38 (m; 2H); 7,32-7,6 (m; 1H); 7,19-7,10 (m; 1H); 6,84-6,80 (m; 1H); 6,7 (s; 1H); 6,49 (s; 1H); 3,89-3,83 (m; 4H); 3,78-3,66 (m; 6H); 3,59-3,51 (m; 4H); 2,75 (s; 3H); 2,64-2,56 (m; 4H)
3	5-(1H-индол-4-ил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин			H	515,3	(CDCl_3) δ : 9,56 (s; 1H); 7,62-7,55 (m; 1H); 7,47-7,1 (m; 1H); 7,31-7,21 (m; 2H); 7,11-7,02 (m; 1H); 6,64 (s; 1H); 6,62 (s; 1H); 4,00-3,90 (m; 4H); 3,86-3,62 (m; 6H); 3,19-3,05 (m; 2H); 2,81-2,45 (m; 8H); 2,34 (s; 3H); 2,39-2,29 (m; 1H); 2,21-2,08 (m; 2H); 1,91-1,79 (m; 2H); 1,75-1,54 (m; 2H)
4	2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин			H	475,3	(CDCl_3) δ : 8,57 (bs; 1H); 7,64-7,58 (m; 1H); 7,52-7,46 (m; 1H); 7,36-7,25 (m; 2H); 7,14-7,09 (m; 1H); 6,64 (s; 1H); 6,64 (s; 1H); 4,03-3,95 (m; 4H); 3,82 (s; 2H); 3,81-3,71 (m; 4H); 3,20-3,10 (m; 2H); 2,18-2,03 (m; 2H); 1,81-1,69 (m; 2H); 1,56-1,38 (m; 2H); 1,35-1,30 (m; 1H); 1,18 (s; 6H)
5	2-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)-5-(1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин			H	460,3	(CDCl_3) δ : 8,85 (bs; 1H); 7,60 (d; $J = 7,2$ Гц; 1H); 7,51 (d; $J = 8,2$ Гц; 1H); 7,36-7,28 (m; 2H); 7,12-7,08 (m; 1H); 6,65 (s; 1H); 6,61 (s; 1H); 4,04-3,94 (m; 4H); 3,80 (s; 2H); 3,79-3,72 (m; 4H); 3,19-3,07 (m; 2H); 2,60-2,49 (m; 1H); 2,44 (s; 6H); 2,22-2,09 (m; 2H); 1,98-1,86 (m; 2H); 1,76-1,59 (m; 2H)

6	5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-2-((4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)-метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	524,3	(CDCl ₃) δ: 8,52 (bs; 1H); 7,61 (d; <i>J</i> = 7,4 Гц; 1H); 7,49 (d; <i>J</i> = 8,1 Гц; 1H); 7,35-7,27 (m; 2H); 7,14-7,09 (m; 1H); 6,96-6,80 (m; 4H); 6,67 (s; 1H); 6,65 (s; 1H); 4,04-3,95 (m; 4H); 3,88 (s; 2H); 3,82-3,76 (m; 4H); 3,77 (s; 3H); 3,19-3,11 (m; 4H); 2,84-2,74 (m; 4H)
7	2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-пиперидин-1-ил)метил)-5-(5-фтор-1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	493,3	(CDCl ₃) δ: 7,39 (dd; <i>J</i> = 8,8; 4,0 Гц; 24H); 7,32 (d; <i>J</i> = 3,2 Гц; 22H); 7,04 (dd; <i>J</i> = 11,1; 8,8 Гц; 1H); 6,95 (d; <i>J</i> = 2,4 Гц; 1H); 6,65 (s; 1H); 6,57 (d; <i>J</i> = 2,3 Гц; 1H); 4,03-3,94 (m; 4H); 3,84-3,73 (m; 6H); 3,19-3,09 (m; <i>J</i> = 11,5 Гц; 2H); 2,16-2,05 (m; 2H); 1,80-1,70 (m; 2H); 1,54-1,46 (m; 1H); 1,46-1,39 (m; 2H); 1,18 (s; 6H)
8	2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)-метил)-5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	474,3	(CDCl ₃) δ: 8,66 (bs; 1H); 7,60 (dd; <i>J</i> = 7,4; 0,9 Гц; 1H); 7,52-7,44 (m; 1H); 7,35-7,27 (m; 2H); 7,13-7,05 (m; 1H); 6,63 (s; 1H); 6,63 (s; 1H); 4,02-3,94 (m; 4H); 3,82 (s; 2H); 3,79-3,71 (m; 4H); 2,67 (s; 8H); 1,08 (s; 9H)
9	2-((4-(5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропионамид			H	503,3	(CDCl ₃) δ: 8,58 (s; 1H); 7,63-7,58 (m; 1H); 7,51 (d; <i>J</i> = 8, Гц; 1H); 7,36-7,27 (m; 2H); 7,13-7,10 (m; 1H); 6,65 (s; 1H); 6,63 (s; 1H); 4,04-3,96 (m; 4H); 3,83 (s; 2H); 3,81-3,73 (m; 4H); 2,74-2,51 (m; 8H); 1,23 (s; 6H)
10	2-((4-(5-(5-фтор-1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропионамид			H	521,3	(CDCl ₃) δ: 8,75 (bs; 1H); 7,42-7,35 (m; 1H); 7,33-7,29 (m; 1H); 7,04 (dd; <i>J</i> = 11,2; 8,8 Гц; 1H); 6,7-6,92 (m; 1H); 6,64 (s; 1H); 6,58 (d; <i>J</i> = 2,3 Гц; 1H); 4,03-3,92 (m; 4H); 3,83 (s; 2H); 3,80-3,70 (m; 4H); 2,60 (s; 8H); 1,23 (s; 6H)
11	2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)-метил)-5-(5-фтор-1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	492,3	(CDCl ₃) δ: 7,39 (dd; <i>J</i> = 8,8; 4,0 Гц; 1H); 7,32 (d; <i>J</i> = 3,2 Гц; 1H); 7,04 (dd; <i>J</i> = 11,1; 8,8 Гц; 1H); 6,92 (dd; <i>J</i> = 3,2; 0,8 Гц; 1H); 6,65 (s; 1H); 6,56 (d; <i>J</i> = 2,3 Гц; 1H); 4,03-3,94 (m; 4H); 3,82 (s; 2H); 3,80-3,74 (m; 4H); 2,67 (s; 8H); 1,08 (s; 9H)
12	2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)-метил)-5-(1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	475,3	(CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,63 (s; 1H); 7,69-7,60 (m; 2H); 7,54-7,46 (m; 1H); 6,69 (s; 1H); 6,64 (s; 1H); 4,06-3,97 (m; 4H); 3,86-3,78 (m; 6H); 2,70 (bs; 8H); 1,11 (s; 9H)
13	2-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)-5-(5-фтор-1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	478,3	(CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 7,3 (dd; <i>J</i> = 8,8; 4,0 Гц; 1H); 7,3 (d; <i>J</i> = 3,1 Гц; 1H); 7,02 (dd; <i>J</i> = 11,1; 8,8 Гц; 1H); 6,80 (dd; <i>J</i> = 3,1; 0,8 Гц; 1H); 6,64 (s; 1H); 6,57 (d; <i>J</i> = 2,1 Гц; 1H); 4,05-3,96 (m; 4H); 3,83-3,74 (m; 6H); 3,16-3,05 (m; 2H); 2,28 (s; 6H); 2,24-2,11 (m; 3H); 1,89-1,77 (m; 2H); 1,68-1,53 (m; 2H)
14	5-(5-фтор-1 <i>H</i> -индол-4-ил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	533,3	(CDCl ₃) δ: 7,38-7,2 (m; 1H); 7,30-7,25 (m; 1H); 7,4-6,4 (m; 1H); 6,88-6,82 (m; 3, 1H); 6,64 (s; 1H); 6,5 6 (d; <i>J</i> = 2,0 Гц; 1H); 4,02-3,92 (m; 4H); 3,84-3,70 (m; 6H); 3,16-3,04 (m; 2H); 2,73-2,38 (m; 8H); 2,29 (s; 3H); 2,21-2,08 (m; 3H); 1,92-1,79 (m; 2H); 1,71-1,52 (m; 2H)
15	2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-пиперидин-1-ил)метил)-5-(1 <i>H</i> -индазол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	476,3	(DMCO) δ: 13,28 (bs; 1H); 8,76 (d; <i>J</i> = 0,9 Гц; 1H); 7,87 (d; <i>J</i> = 6,8 Гц; 1H); 7,70 (d; <i>J</i> = 8,3 Гц; 1H); 7,55-7,44 (m; 1H); 6,88 (s; 1H); 6,58 (s; 1H); 4,06 (bs; 2H); 3,92-3,80 (m; 8H); 3,64 (s; 2H); 3,03-2,93 (m; 2H); 2,01-1,88 (m; 2H); 1,71-1,60 (m; 2H); 1,37-1,13 (m; Гц; 3H); 1,03 (s; 6H)
16	5-(2-аминопиридин-5-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	451,3	(CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ: 8,59 (d; <i>J</i> = 2,2 Гц; 1H); 8,13 (dd; <i>J</i> = 8,8; 2,4 Гц; 1H); 6,67 (d; <i>J</i> = 8,8 Гц; 1H); 6,56 (s; 1H); 6,45 (s; 1H); 4,05-3,95 (m; 4H); 3,85-3,74 (m; 6H); 2,69 (bs; 8H); 1,11 (s; 9H)
17	5-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	452,3	(DMCO) δ: 9,01 (s; 2H); 7,18 (bs; 2H); 6,76 (s; 1H); 6,37 (s; 1H); 3,83 (s; 8H); 3,61 (s; 2H); 2,84 (bs; 8H); 1,12 (s; 9H)
18	5-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	453,3	(DMCO) δ: 9,03 (s; 2H); 7,13 (bs; 2H); 6,74 (s; 1H); 6,38 (s; 1H); 4,02 (s; 1H); 3,82 (s; 8H); 3,59 (s; 2H); 2,94 (d; <i>J</i> = 10,8 Гц; 2H); 1,97-1,79 (m; 2H); 1,63 (d; <i>J</i> = 11,5 Гц; 2H); 1,34-1,07 (m; 3H); 1,02 (s; 6H)
19	5-(2-аминопиридин-5-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	452,3	(DMCO) δ: 8,79 (d; <i>J</i> = 2,3 Гц; 1H); 8,18 (dd; <i>J</i> = 8,8; 2,5 Гц; 1H); 6,71 (s; 1H); 6,54 (d; <i>J</i> = 8,7 Гц; 1H); 6,47 (s; 1H); 4,07 (s; 1H); 3,90-3,80 (m; 4H); 3,80-3,70 (m; 4H); 3,61 (s; 2H); 3,07-2,87 (m; 2H); 2,05-1,83 (m; 2H); 1,71-1,57 (m; 2H); 1,39-1,10 (m; 3H); 1,03 (s; 6H)
20	2-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)-метил)-5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин			H	458,3	(CDCl ₃) δ: 8,52 (bs; 1H); 7,64-7,56 (m; 1H); 7,53-7,44 (m; 1H); 7,35-7,27 (m; 2H); 7,14-7,07 (m; 1H); 6,64 (s; 1H); 6,63 (s; 1H); 4,04-3,93 (m; 4H); 3,81 (s; 2H); 3,79-3,72 (m; 4H); 2,90-2,46 (m; 8H); 1,68-1,58 (m; 1H); 0,50-0,33 (m; 4H)

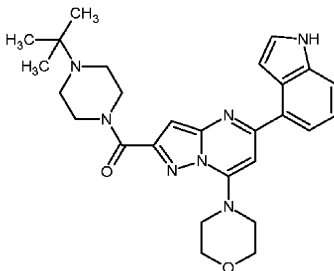
21	5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-2-((4-метил-пиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	432,3	(CDCl ₃) δ 7,50-7,40 (m; 2H); 7,29-7,26 (m; 1H); 7,21 (dd; <i>J</i> = 8,0; 7,5 Гц; 1H); 6,88 (dd; <i>J</i> = 3,2; 0,9 Гц; 1H); 6,60 (s; 1H); 6,55 (s; 1H); 3,98-3,88 (m; 4H); 3,74 (s; 2H); 3,73-3,66 (m; 4H); 2,56 (bs; 8H); 2,29 (s; 3H)
22	2-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	446,3	(CDCl ₃) δ 8,55 (bs; 1H); 7,60 (dd; <i>J</i> = 7,4; 0,9 Гц; 1H); 7,54-7,46 (m; 1H); 7,36-7,27 (m; 2H); 7,11-7,05 (m; 1H); 6,64 (s; 1H); 6,62 (s; 1H); 4,06-3,94 (m; 4H); 3,85 (s; 2H); 3,81-3,72 (m; 4H); 2,84 (bs; 8H); 2,72 (q; <i>J</i> = 7,4 Гц; 2H); 1,23 (t; <i>J</i> = 7,2 Гц; 3H)
23	2-((1,1-диоксотиморфолин-1-ил)-метил)-5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	467,2	(CDCl ₃) δ 8,47 (bs; 1H); 7,61 (dd; <i>J</i> = 7,4; 0,9 Гц; 1H); 7,54-7,47 (m; 1H); 7,36-7,28 (m; 2H); 7,14-7,07 (m; 1H); 6,67 (s; 1H); 6,60 (s; 1H); 4,05-3,97 (m; 4H); 3,95 (s; 2H); 3,84-3,73 (m; 4H); 3,20-3,07 (m; 8H)
24	Метил 1-((5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат			H	475,2	(CDCl ₃) δ 8,52 (bs; 1H); 7,65-7,58 (m; 1H); 7,54-7,46 (m; 1H); 7,36-7,28 (m; 2H); 7,16-7,08 (m; 1H); 6,64 (s; 1H); 6,63 (s; 1H); 4,05-3,95 (m; 4H); 3,84-3,74 (m; 6H); 3,69 (s; 3H); 3,08-2,97 (m; 2H); 2,38-2,26 (m; 1H); 2,25-2,13 (m; 2H); 1,98-1,81 (m; 4H)
25	5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-2-((3-(морфолин-4-ил)азетидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	474,3	(CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ 7,63-7,49 (m; 2H); 7,41-7,25 (m; 2H); 6,97 (d; <i>J</i> = 3,0 Гц; 1H); 6,67 (s; 1H); 6,58 (s; 1H); 4,08-3,95 (m; 4H); 3,92 (s; 2H); 3,85-3,69 (m; 8H); 3,69-3,57 (m; 4H); 2,36 (bs; 4H)
26	2-((4-(циклопропилметил)-пиперазин-1-ил)метил)-5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	472,3	(CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ 7,60-7,45 (m; 2H); 7,34-7,23 (m; 2H); 6,95 (dd; <i>J</i> = 3,2; 0,8 Гц; 1H); 6,67 (s; 1H); 6,64 (s; 1H); 4,03-3,94 (m; 4H); 3,83 (s; 2H); 3,80-3,71 (m; 4H); 2,98-2,49 (m; 8H); 2,38 (d; <i>J</i> = 6,7 Гц; 2H); 0,98-0,81 (m; 1H); 0,61-0,46 (m; 2H); 0,20-0,05 (m; 2H)
27	2-((4-(циклопентилпиперазин-1-ил)-метил)-5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	486,3	(CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ 7,59-7,45 (m; 2H); 7,34-7,23 (m; 2H); 6,99-6,92 (m; 1H); 6,67 (s; 1H); 6,63 (s; 1H); 4,04-3,94 (m; 4H); 3,85-3,72 (m; 6H); 2,86-2,50 (m; 9H); 1,95-1,82 (m; 2H); 1,80-1,63 (m; 2H); 1,63-1,40 (m; 4H)
28	2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперидин-1-ил)-метил)-5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	473,3	(CDCl ₃) δ 8,53 (bs; 1H); 7,61 (dd; <i>J</i> = 7,4; 0,8 Гц; 1H); 7,48 (d; <i>J</i> = 8,1 Гц; 1H); 7,35-7,27 (m; 2H); 7,15-7,08 (m; 1H); 6,63 (s; 1H); 6,63 (s; 1H); 4,06-3,92 (m; 4H); 3,83-3,70 (m; 6H); 3,18-3,08 (m; 2H); 2,12-2,01 (m; 2H); 1,71-1,60 (m; 2H); 1,48-1,29 (m; 2H); 1,07-0,91 (m; 1H); 0,85 (s; 9H)
29	5-(1 <i>H</i> -6-азаиндол-4-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	476,3	(CDCl ₃) δ 10,43 (bs; 1H); 8,80-8,78 (m; 1H); 8,72 (s; 1H); 7,51 (d; <i>J</i> = 3,1 Гц; 1H); 7,18 (d; <i>J</i> = 2,6 Гц; 1H); 6,65 (s; 1H); 6,61 (s; 1H); 4,02-3,90 (m; 4H); 3,84-3,72 (m; 6H); 3,20-3,09 (m; 2H); 2,16-2,03 (m; 2H); 1,80-1,70 (m; 2H); 1,53-1,31 (m; 3H); 1,18 (s; 6H)
30	5-(1 <i>H</i> -6-азаиндол-4-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	475,3	(DMCO) δ 9,76 (s; 1H); 8,84 (s; 1H); 8,73 (s; 1H); 7,52 (d; <i>J</i> = 3,0 Гц; 1H); 7,21 (d; <i>J</i> = 3,0 Гц; 1H); 6,64 (s; 1H); 6,60 (s; 1H); 4,06-3,91 (m; 4H); 3,88-3,74 (m; 6H); 2,69 (bs; 8H); 1,09 (s; 9H)
31	5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-2-((3-(1,1-диоксотиморфолин-4-ил)азетидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	522,2	(CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ 7,59-7,52 (m; 2H); 7,36 (d; <i>J</i> = 3,2 Гц; 1H); 7,33-7,27 (m; 1H); 6,97 (dd; <i>J</i> = 3,2; 0,9 Гц; 1H); 6,70 (s; 1H); 6,60 (s; 1H); 4,06-3,95 (m; 6H); 3,84-3,69 (m; 6H); 3,26-3,15 (m; 2H); 3,13-3,05 (m; 4H); 2,89-2,80 (m; 4H)
32	5-(1 <i>H</i> -7-азаиндол-4-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	475,3	(CDCl ₃) δ 10,55 (bs; 1H); 8,47 (d; <i>J</i> = 5,1 Гц; 1H); 7,59 (d; <i>J</i> = 5,1 Гц; 1H); 7,53-7,48 (m; 1H); 7,10-7,02 (m; 1H); 6,69 (s; 1H); 6,67 (s; 1H); 4,07-3,95 (m; 4H); 3,88-3,76 (m; 6H); 2,80-2,55 (m; 8H); 1,08 (s; 9H)
33	5-(1 <i>H</i> -7-азаиндол-4-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	476,3	(CDCl ₃) δ 10,54 (bs; 1H); 8,46 (d; <i>J</i> = 5,0 Гц; 1H); 7,59 (d; <i>J</i> = 5,1 Гц; 1H); 7,53-7,46 (m; 1H); 7,09-7,02 (m; 1H); 6,70 (s; 1H); 6,67 (s; 1H); 4,09-3,94 (m; 4H); 3,90-3,70 (m; 6H); 3,22-3,05 (m; 2H); 2,18-2,02 (m; 2H); 1,84-1,67 (m; 2H); 1,56-1,32 (m; 3H); 1,19 (s; 6H)
34	5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-2-((4-(оксетан-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	474,3	(CDCl ₃) δ 8,62 (bs; 1H); 7,60 (dd; <i>J</i> = 7,4; 0,8 Гц; 1H); 7,48 (d; <i>J</i> = 8,1 Гц; 1H); 7,34-7,27 (m; 2H); 7,13-7,08 (m; 1H); 6,64 (s; 1H); 6,63 (s; 1H); 4,70-4,59 (m; <i>J</i> = 6,4 Гц; 4H); 4,02-3,95 (m; 4H); 3,84 (s; 2H); 3,80-3,73 (m; 4H); 3,52 (p; <i>J</i> = 6,5 Гц; 1H); 2,81-2,55 (m; 4H); 2,53-2,27 (m; 4H)
35	5-(1 <i>H</i> -5-фториндол-4-ил)-2-((4-(оксетан-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин			H	492,3	(CDCl ₃) δ 8,54 (bs; 1H); 7,37 (dd; <i>J</i> = 8,7; 3,9 Гц; 1H); 7,33-7,28 (m; 1H); 7,08-6,99 (m; 1H); 6,98-6,93 (m; 1H); 6,63 (s; 1H); 6,57 (d; <i>J</i> = 2,2 Гц; 1H); 4,72-4,57 (m; 4H); 4,04-3,91 (m; 4H); 3,84 (s; 2H); 3,81-3,70 (m; 4H); 3,52 (p; <i>J</i> = 6,6 Гц; 1H); 2,81-2,55 (m; 4H); 2,52-2,28 (m; 4H)

36	5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-2-(((1 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-2-(оксетан-3-ил)-2,5-диаза-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиридин			H	486,3	(CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ 7,59-7,51 (m; 2H); 7,35 (d; <i>J</i> = 3,2 Гц; 1H); 7,33-7,25 (m; 1H); 6,98-6,93 (m; <i>J</i> = 3,2; 0,8 Гц; 1H); 6,69 (s; 1H); 6,65 (s; 1H); 4,81-4,68 (m; 2H); 4,68-4,54 (m; 2H); 4,05-3,98 (m; 6H); 3,97-3,91 (m; 4H); 3,83-3,76 (m; 4H); 3,61-3,56 (m; 1H); 3,35-3,31 (m; 1H); 2,70-2,62 (m; 1H); 1,89-1,80 (m; 1H); 1,79-1,70 (m; 1H)
37	3-этил-1-(1-((5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиридин-4-ил)мочевина			H	551,3	(DMCO) δ 11,36 (s; 1H); 8,32 (s; 1H); 7,69-7,62 (m; 1H); 7,58-7,52 (m; 1H); 7,51-7,46 (m; 1H); 7,40-7,32 (m; 2H); 7,27-7,16 (m; 3H); 7,14-7,08 (m; 1H); 6,91-6,83 (m; 1H); 6,78 (s; 1H); 6,5 2 (s; 1H); 6,19-6,09 (m; 1H); 3,94-3,74 (m; 8H); 3,69 (s; 2H); 3,58-3,41 (m; 1H); 2,90-2,73 (m; 2H); 2,34-2,12 (m; 2H); 1,91-1,76 (m; 2H); 1,52-1,34 (m; 2H)
38	1-фенил-3-(1-((5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиридин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)мочевина			H	503,3	(DMCO) δ 11,35 (bs; 1H); 7,65 (d; <i>J</i> = 6,6 Гц; 1H); 7,54 (d; <i>J</i> = 8,1 Гц; 1H); 7,51-7,46 (m; 1H); 7,27-7,18 (m; 1H); 7,13-7,07 (m; 1H); 6,77 (s; 1H); 6,50 (s; 1H); 5,74 (d; <i>J</i> = 7,9 Гц; 1H); 5,66 (t; <i>J</i> = 5,5 Гц; 1H); 3,92-3,73 (m; 8H); 3,65 (s; 2H); 2,98 (d; <i>J</i> = 7,7 Гц; 2H); 2,86-2,71 (m; 2H); 2,20-2,05 (m; 2H); 1,81-1,66 (m; 2H); 1,38-1,19 (m; 3H); 0,96 (t; <i>J</i> = 7,7 Гц; 3H)
39	2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-5-(5-фтор-1 <i>H</i> -индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			H	492,3	(CDCl ₃) δ 7,95 (dd; <i>J</i> = 2,2; 11,1; 1H); 7,49-7,56 (m; 1H); 7,31 (dd; <i>J</i> = 2,6; 3,3; 1H); 7,18 (dd; <i>J</i> = 2,2; 8,8; 1H); 6,71 (s; 1H); 6,57 (s; 1H); 4,03-3,94 (m; 4H); 3,82 (s; 2H); 3,80-3,74 (m; 4H); 2,67 (s; 8H); 1,08 (s; 9H)
40	2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-3-метил-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			Me	488,3	(CDCl ₃) δ 8,86 (bs; 1H); 7,61 (d; <i>J</i> = 7,4 Гц; 1H); 7,44 (d; <i>J</i> = 7,4 Гц; 1H); 7,34-7,24 (m; 3H); 6,58 (s; 1H); 4,00-3,87 (m; 4H); 3,83 (s; 2H); 3,77-3,61 (m; 4H); 2,80-2,59 (m; 8H); 2,43 (s; 3H); 1,10 (s; 9H)
41	2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(1 <i>H</i> -индол-4-ил)-3-метил-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			Me	489,3	(CDCl ₃) δ 8,65 (bs; 1H); 7,65-7,60 (m; 1H); 7,51-7,45 (m; 1H); 7,35-7,30 (m; 1H); 7,30-7,26 (m; 2H); 6,62 (s; 1H); 4,04-3,90 (m; 6H); 3,79-3,71 (m; 4H); 3,29-3,19 (m; 2H); 2,44 (s; 3H); 2,32-2,19 (m; 2H); 1,83-1,70 (m; 2H); 1,61-1,44 (m; 2H); 1,36-1,23 (m; 1H); 1,17 (s; 6H)
42	5-(2-этилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			H	525,2	(CDCl ₃) δ 7,83-7,77 (m; 1H); 7,48-7,42 (m; 1H); 7,34-7,22 (m; 2H); 6,59 (s; 1H); 6,20 (s; 1H); 4,03-3,96 (m; 4H); 3,91-3,81 (m; 6H); 3,34-3,24 (m; 6H); 3,12 (q; <i>J</i> = 7,5 Гц; 2H); 2,79 (s; 3H); 2,76-2,67 (m; 4H); 1,42 (t; <i>J</i> = 7,5 Гц; 3H)
43	5-(2-этилбензимидазо-1-ил)-2-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			H	489,3	(CDCl ₃) δ 7,84-7,72 (m; 1H); 7,49-7,38 (m; 1H); 7,35-7,17 (m; 2H); 6,60 (s; 1H); 6,18 (s; 1H); 4,04-3,94 (m; 4H); 3,91-3,82 (m; 4H); 3,79 (s; 2H); 3,19-3,04 (m; 3H); 2,40 (s; 6H); 2,24-2,09 (m; 2H); 1,96-1,84 (m; 2H); 1,73-1,58 (m; 2H); 1,43 (t; <i>J</i> = 7,5 Гц; 3H); 1,33-1,24 (m; 2H)
44	5-(2-этилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			H	544,4	(CDCl ₃) δ 7,82-7,76 (m; 1H); 7,48-7,42 (m; 1H); 7,33-7,22 (m; 2H); 6,60 (s; 1H); 6,19 (s; 1H); 4,02-3,95 (m; 4H); 3,89-3,82 (m; 4H); 3,82-3,78 (m; 2H); 3,17-3,04 (m; 4H); 2,82-2,45 (m; 8H); 2,32 (s; 3H); 2,39-2,29 (m; 1H); 2,21-2,08 (m; 2H); 1,91-1,79 (m; 2H); 1,75-1,54 (m; 2H); 1,42 (t; <i>J</i> = 7,5 Гц; 3H)
45	5-(2-этилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			H	553,3	(CDCl ₃) δ 7,87-7,76 (m; 1H); 7,50-7,39 (m; 1H); 7,36-7,21 (m; 2H); 6,97-6,80 (m; 4H); 6,64 (s; 1H); 6,19 (s; 1H); 4,05-3,96 (m; 4H); 3,94-3,82 (m; 6H); 3,77 (s; 3H); 3,22-3,08 (m; 6H); 2,86-2,75 (m; 4H); 1,43 (t; <i>J</i> = 7,5 Гц; 3H)
46	5-(2-этилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			H	504,3	(CDCl ₃) δ 7,85-7,72 (m; 1H); 7,49-7,39 (m; 1H); 7,36-7,18 (m; 2H); 6,62 (s; 1H); 6,18 (s; 1H); 4,06-3,93 (m; 4H); 3,92-3,83 (m; 4H); 3,80 (s; 2H); 3,21-3,07 (m; 4H); 3,01 (d; <i>J</i> = 7,5 Гц; 2H); 2,18-2,05 (m; 2H); 1,83-1,70 (m; 2H); 1,42 (t; <i>J</i> = 7,5 Гц; 3H); 1,37-1,27 (m; 1H); 1,19 (s; 6H)
47	5-(2-этилбензимидазол-1-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			H	503,3	(CDCl ₃) δ 7,83-7,76 (m; 1H); 7,48-7,41 (m; 1H); 7,35-7,22 (m; 2H); 6,60 (s; 1H); 6,19 (s; 1H); 4,04-3,96 (m; 4H); 3,91-3,81 (m; 6H); 3,13 (q; <i>J</i> = 7,5 Гц; 2H); 2,93-2,66 (m; 8H); 1,43 (t; <i>J</i> = 7,5 Гц; 3H); 1,20 (s; 9H)
48	5-(2-метилбензимидазол-1-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			H	489,3	(CDCl ₃) δ 7,79-7,70 (m; 1H); 7,50-7,43 (m; 1H); 7,35-7,21 (m; 2H); 6,60 (s; 1H); 6,17 (s; 1H); 4,02-3,95 (m; 4H); 3,90-3,83 (m; 4H); 3,82 (s; 2H); 2,76 (s; 3H); 2,71-2,59 (m; 8H); 1,08 (s; 9H)
49	5-(2-метилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			H	490,3	(CDCl ₃) δ 7,79-7,72 (m; 1H); 7,52-7,45 (m; 1H); 7,34-7,20 (m; 2H); 6,61 (s; 1H); 6,18 (s; 1H); 4,04-3,95 (m; 4H); 3,91-3,82 (m; 4H); 3,79 (s; 2H); 3,18-3,09 (m; 2H); 2,77 (s; 3H); 2,16-2,03 (m; 2H); 1,82-1,71 (m; 2H); 1,55-1,37 (m; 2H); 1,37-1,23 (m; 1H); 1,19 (s; 6H)
50	5-(2-(диформетил)бензимидазол-1-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			H	525,3	(CDCl ₃) δ 7,96-7,87 (m; 1H); 7,70-7,61 (m; 1H); 7,47-7,37 (m; 2H); 7,31 (t; <i>J</i> = 54,0 Гц; 1H); 6,60 (s; 1H); 6,31 (s; 1H); 4,03-3,95 (m; 4H); 3,94-3,87 (m; 4H); 3,82 (s; 2H); 2,83-2,56 (m; 8H); 1,09 (s; 9H)
51	5-(2-(диформетил)бензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиридин			H	526,3	(CDCl ₃) δ 7,92 (dd; <i>J</i> = 5,2; 4,1 Гц; 1H); 7,70-7,62 (m; 1H); 7,47-7,38 (m; 2H); 7,31 (t; <i>J</i> = 54,0 Гц; 1H); 6,62 (s; 1H); 6,32 (s; 1H); 4,03-3,95 (m; 4H); 3,94-3,87 (m; 4H); 3,82 (s; 2H); 3,23-3,08 (m; 2H); 2,21-2,08 (m; 2H); 1,83-1,70 (m; 2H); 1,56-1,39 (m; 2H); 1,38-1,2 (m; 1H); 1,19 (s; 6H)

52	5-(2-изо-пропилбензимидазол-1-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)-метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	517,3	(CDCl ₃) δ 7,84-7,79 (m; 1H); 7,43-7,36 (m; 1H); 7,33-7,20 (m; 2H); 6,60 (s; 1H); 6,16 (s; 1H); 4,02-3,96 (m; 4H); 3,89-3,84 (m; 4H); 3,83 (s; 2H); 3,66-3,55 (m; 1H); 2,69 (bs; 8H); 1,42 (d; J = 6,9 Гц; 6H); 1,10 (s; 9H)
53	5-(2-изо-пропилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	518,3	(CDCl ₃) δ 7,84-7,77 (m; 1H); 7,42-7,35 (m; 1H); 7,33-7,20 (m; 2H); 6,64 (s; 1H); 6,18 (s; 1H); 4,03-3,93 (m; 4H); 3,91-3,80 (m; 6H); 3,61 (hept; J = 6,8 Гц; 1H); 3,24-3,12 (m; 2H); 2,23-2,09 (m; 2H); 1,83-1,74 (m; 2H); 1,56-1,46 (m; 2H); 1,42 (d; J = 6,8 Гц; 6H); 1,29-1,23 (m; 1H); 1,19 (s; 6H)
54	5-(2-циклопропилбензимидазол-1-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	515,3	(CDCl ₃) δ 7,73-7,67 (m; 1H); 7,56-7,49 (m; 1H); 7,34-7,19 (m; 2H); 6,62 (s; 1H); 6,29 (s; 1H); 4,03-3,94 (m; 4H); 3,89-3,79 (m; 6H); 2,71 (bs; 8H); 2,41-2,30 (m; 1H); 1,42-1,32 (m; 2H); 1,20-1,03 (m; 11H)
55	5-(2-циклопропилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	516,3	(CDCl ₃) δ 7,73-7,67 (m; 1H); 7,56-7,49 (m; 1H); 7,31-7,22 (m; 2H); 6,65 (s; 1H); 6,30 (s; 1H); 4,02-3,97 (m; 4H); 3,89-3,79 (m; 6H); 3,21-3,11 (m; 2H); 2,43-2,31 (m; 1H); 2,19-2,09 (m; 2H); 1,81-1,75 (m; 2H); 1,56-1,44 (m; 2H); 1,40-1,35 (m; 2H); 1,29-1,23 (m; 1H); 1,19 (s; 6H); 1,14-1,07 (m; 2H)
56	5-(2-этилимидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	504,3	(CDCl ₃) δ 8,55 (dd; J = 4,8; 1,5 Гц; 1H); 7,77 (dd; J = 8,1; 1,5 Гц; 1H); 7,20 (dd; J = 8,1; 4,8 Гц; 1H); 6,61 (s; 1H); 6,09 (s; 1H); 4,02-3,98 (m; 4H); 3,91-3,86 (m; 4H); 3,82 (s; 2H); 3,15 (q; J = 7,5 Гц; 2H); 2,66 (bs; 8H); 1,47 (t; J = 7,5 Гц; 3H); 1,08 (s; 9H)
57	5-(2-этилимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	504,3	(CDCl ₃) δ 9,10 (d; J = 1,0 Гц; 1H); 8,44 (d; J = 5,6 Гц; 1H); 7,38 (dd; J = 5,6; 1,0 Гц; 1H); 6,61 (s; 1H); 6,10 (s; 1H); 4,02-3,97 (m; 4H); 3,93-3,87 (m; 4H); 3,82 (s; 2H); 3,13 (q; J = 7,5 Гц; 2H); 2,66 (bs; 8H); 1,45 (t; J = 7,5 Гц; 3H); 1,08 (s; 9H)
58	5-(2-этил-5-метоксибензимидазол-1-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	533,3	(CDCl ₃) δ 7,35-7,31 (m; 1H); 7,29 (d; J = 2,5 Гц; 1H); 6,89 (dd; J = 8,8; 2,5 Гц; 1H); 6,59 (s; 1H); 6,15 (s; 1H); 4,03-3,95 (m; 4H); 3,89-3,82 (m; 7H); 3,81 (s; 2H); 3,10 (q; J = 7,5 Гц; 2H); 2,66 (bs; 8H); 1,42 (t; J = 7,5 Гц; 3H); 1,08 (s; 9H)
59	5-(2-этил-5-метоксибензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	534,3	(DMCO) δ 7,50 (d; J = 8,8 Гц; 1H); 7,22 (d; J = 2,5 Гц; 1H); 6,86 (dd; J = 8,8; 2,5 Гц; 1H); 6,51 (s; 1H); 6,49 (s; 1H); 4,05 (s; 1H); 3,92-3,80 (m; 8H); 3,80 (s; 3H); 3,63 (s; 2H); 3,08-2,90 (m; 4H); 2,01-1,86 (m; 2H); 1,71-1,57 (m; 2H); 1,34-1,12 (m; 6H); 1,02 (s; 6H)
60	5-(2-диформетил-5-метоксибензимидазол-1-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	555,3	(DMCO) δ 7,58-7,53 (m; 1H); 7,35 (d; J = 2,1 Гц; 1H); 7,27 (t; J = 54 Гц; 1H); 7,07 (dd; J = 11,1; 2,1 Гц; 1H); 6,59 (s; 1H); 6,29 (s; 1H); 4,02-3,96 (m; 4H); 3,93-3,86 (m; 7H); 3,80 (s; 2H); 2,65 (bs; 8H); 1,08 (s; 9H)
61	5-(2-диформетил-5-метоксибензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	556,3	(CDCl ₃) δ 7,56 (d; J = 9,0 Гц; 1H); 7,35 (d; J = 2,4 Гц; 1H); 7,28 (t; J = 60 Гц; 1H); 7,07 (dd; J = 9,0; 2,4 Гц; 1H); 6,60 (s; 1H); 6,30 (s; 1H); 4,03-3,95 (m; 4H); 3,93-3,86 (m; 7H); 3,78 (s; 2H); 3,18-3,03 (m; 2H); 2,17-2,01 (m; 2H); 1,90-1,68 (m; 3H); 1,55-1,36 (m; 2H); 1,36-1,22 (m; 2H); 1,19 (s; 6H)
62	5-(2-диформетил)имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	526,3	(CDCl ₃) δ 9,26 (s; 1H); 8,60 (d; J = 5,8 Гц; 1H); 7,62 (d; J = 5,8 Гц; 1H); 7,30 (t; J = 54 Гц; 1H); 6,62 (s; 1H); 6,27 (s; 1H); 4,03-3,97 (m; 4H); 3,97-3,90 (m; 4H); 3,81 (s; 2H); 2,66 (bs; 8H); 1,08 (s; 9H)
63	5-(2-(метоксиметил)-бензимидазол-1-ил)-2-((4- <i>трет</i> -бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	519,3	(CDCl ₃) δ 7,87-7,81 (m; 1H); 7,76-7,70 (m; 1H); 7,38-7,32 (m; 2H); 6,59 (s; 1H); 6,53 (s; 1H); 4,88 (s; 2H); 4,01-3,95 (m; 4H); 3,91-3,85 (m; 4H); 3,81 (s; 2H); 3,46 (s; 3H); 2,66 (bs; 8H); 1,08 (s; 9H)
64	5-(2-(диформетил)бензимидазол-1-ил)-2-((3-(морфолин-4-ил)азетидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	525,3	(CDCl ₃) δ 7,95-7,88 (m; 1H); 7,70-7,63 (m; 1H); 7,47-7,38 (m; 2H); 7,30 (t; J = 54,0 Гц; 1H); 6,65 (s; 1H); 6,36 (s; 1H); 4,17-4,07 (m; 2H); 4,03-3,96 (m; 4H); 3,96-3,84 (m; 6H); 3,78-3,68 (m; 4H); 3,44-3,32 (m; 2H); 3,31-3,18 (m; 1H); 2,41-2,31 (m; 4H)
65	5-(2-(диформетил)бензимидазол-1-ил)-2-((3-(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил)азетидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	553,3	(CDCl ₃) δ 7,97-7,89 (m; 1H); 7,73-7,65 (m; 1H); 7,48-7,38 (m; 2H); 7,29 (t; J = 54,0 Гц; 1H); 6,64 (s; 1H); 6,35 (s; 1H); 4,17-4,08 (m; 2H); 4,06-3,99 (m; 2H); 3,97-3,84 (m; 6H); 3,79-3,68 (m; 4H); 3,46-3,34 (m; 2H); 3,32-3,19 (m; 1H); 2,44-2,35 (m; 4H); 1,16 (d; J = 7,0 Гц; 6H)
66	5-(2-(диформетил)бензимидазол-1-ил)-2-((3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	559,3	(CDCl ₃) δ 7,96-7,88 (m; 1H); 7,69-7,62 (m; 1H); 7,46-7,38 (m; 2H); 7,30 (t; J = 54,0 Гц; 1H); 6,55 (s; 1H); 6,32 (s; 1H); 4,02-3,95 (m; 4H); 3,94-3,87 (m; 6H); 3,69-3,60 (m; 2H); 3,14-3,03 (m; 3H); 2,49-2,37 (m; 4H); 2,09-1,92 (m; 4H)
67	5-(2-(диформетил)бензимидазол-1-ил)-2-((3-(3-метоксiazетидин-1-ил)азетидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5- <i>α</i>]пиримидин			H	525,3	(CDCl ₃) δ 7,97-7,88 (m; 1H); 7,69-7,62 (m; 1H); 7,47-7,39 (m; 2H); 7,31 (t; J = 54,0 Гц; 1H); 6,55 (s; 1H); 6,31 (s; 1H); 4,11-4,02 (m; 1H); 4,02-3,95 (m; 4H); 3,94-3,87 (m; 4H); 3,85 (s; 2H); 3,63-3,56 (m; 2H); 3,52-3,44 (m; 2H); 3,44-3,34 (m; 1H); 3,27 (s; 3H); 3,16-3,09 (m; 2H); 3,03-2,95 (m; 2H)

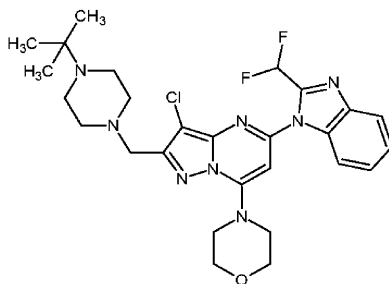
68	5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-3-метил-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин		Me	539,3	(CDCl ₃) δ 7,96-7,90 (m; 1H); 7,70-7,64 (m; 1H); 7,47-7,38 (m; 2H); 7,34 (t; J = 54,0 Гц; 1H); 6,24 (s; 1H); 4,02-3,95 (m; 4H); 3,93-3,85 (m; 4H); 3,81 (s; 2H); 2,73-2,56 (m; 8H); 2,33 (s; 3H); 1,07 (s; 9H)
69	5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-3-метил-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-метил)-7-(морфолин-4-ил)-пиразоло[1,5-a]пиримидин		Me	540,3	(CDCl ₃) δ 7,98-7,88 (m; 1H); 7,72-7,63 (m; 1H); 7,49-7,37 (m; 2H); 7,35 (t; J = 54,0 Гц; 1H); 6,25 (s; 1H); 4,03-3,94 (m; 4H); 3,94-3,85 (m; 4H); 3,77 (s; 2H); 3,14-3,04 (m; 2H); 2,33 (s; 3H); 2,17-2,04 (m; 2H); 1,81-1,69 (m; 2H); 1,50-1,34 (m; 2H); 1,33-1,26 (m; 1H); 1,18 (s; 6H)

Пример 70. 2-(4-трет-Бутилпиперазин-1-илкарбонил)-5-(1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



К раствору 0,545 г (1,50 ммоль) промежуточного соединения II-10 в 15 мл сухого ДМФА добавляли 0,47 г (3,3 ммоль) 1-трет-бутилпиперазина, 0,446 г (3,3 ммоль) HOBt, 0,633 г (3,3 ммоль) EDCI и 0,63 мл (0,455 г, 4,5 ммоль) ТЭА. Всю смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. К смеси добавляли 50 мл воды и разделяли фазы. Водную фазу подвергали экстракции 3× посредством ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации высушивающего агента и выпаривания растворителя реакционную смесь отделяли посредством колоночной хроматографии (силикагель, модифицированный пропиламином), применяя систему гептан/этилацетат с градиентом от 100/0 до 0/100 в качестве элюента. После разделения получали 0,263 г (36%) соединения 70. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,90 (bs; 1H); 7,60 (dd; J=7,4; 0,8 Гц; 1H); 7,48 (d; J=8,1 Гц; 1H); 7,33-7,25 (m; 2H); 7,12-7,04 (m; 1H); 6,93 (s; 1H); 6,72 (s; 1H); 4,01-3,93 (m; 4H); 3,93-3,84 (m; 4H); 3,80-3,71 (m; 4H); 2,78-2,55 (m; 4H); 1,13 (s; 9H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для C₂₇H₃₃N₇O₂ [M+H]⁺: 488,28; определено 488,3.

Пример 71. 5-(2-(Дифторметил)бензимидазол-1-ил)-3-хлор-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



В колбу вносили 50 мг (0,095 ммоль) соединения согласно примеру 50 и растворяли их в 1,0 мл ДХМ, затем добавляли 17,8 мг (0,134 ммоль) NCS (N-хлорсукцинимид). Всю смесь перемешивали при 30°C в течение 24 ч и затем добавляли 3 мл пиросульфита натрия. Разделяли фазы и водную фазу дважды подвергали экстракции хлороформом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации высушивающего агента и выпаривания растворителя с помощью выпаривателя реакционную смесь разделяли на хроматографической пластине, применяя в качестве элюента систему CHCl₃/MeOH - 90/10. После разделения получали 50 мг (94%) соединения 71. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,97-7,89 (m; 1H); 7,74-7,66 (m; 1H); 7,49-7,39 (m; 2H); 7,37 (t; J=54 Гц; 1H); 6,36 (s; 1H); 4,00-3,91 (m; 10H); 2,78-2,57 (m; 8H); 1,07 (s; 9H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для C₂₇H₃₃ClF₂N₈O [M+H]⁺: 559,25; определено 559,3.

Пример 72. 5-(2-(Дифторметил)бензимидазол-1-ил)-3-бром-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин.

Получали аналогично соединению согласно примеру 71, заменяя N-хлорсукцинимид N-бромсукцинимидом (NCB). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,97-7,89 (m; 1H); 7,74-7,66 (m; 1H); 7,49-7,39 (m; 2H); 7,38 (t; J=54 Гц; 1H); 6,40 (s; 1H); 4,01-3,92 (m; 10H); 2,77-2,56 (m; 8H); 1,07 (s; 9H). МС-ИЭР: (m/z) рассчитано для C₂₈H₃₃BrF₂N₈O [M+H]⁺: 602,20; определено 602,2.

Биологическая активность соединений согласно изобретению.

Исследование ингибирования PI3K-киназ *in vitro*.

Эффекты соединений согласно настоящему изобретению анализировали *in vitro* с применением анализа ингибирования PI3K-киназ, описанного ниже.

Исследуемые соединения растворяли в 100% ДМСО и полученные таким образом растворы серийно разводили в 1× буфере для проведения реакции. Рекомбинантную киназу разводили в реакционной смеси, содержащей 5× буфер для проведения реакции, субстрат (1 мМ раствор фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) в диацетате натрия в 40 мМ трис-буфера) и воду. В лунки 96-луночного планшета вносили по 5 мкл растворов соединений и 15 мкл раствора киназы в реакционной смеси. Для начала взаимодействия исследуемых химических соединений с ферментом планшет инкубировали в течение 10 мин при подходящей температуре в термостате для планшетов при перемешивании с помощью орбитального шейкера со скоростью 600 об/мин. Лунки с отрицательным контролем содержали все вышеуказанные реагенты за исключением исследуемых соединений и киназы, а лунки с положительным контролем содержали все вышеуказанные реагенты за исключением исследуемых соединений. Ферментативную реакцию инициировали путем добавления 5 мкл 150 мкМ раствора АТФ, после чего планшет инкубировали в течение 1 ч при 25 или 30°C (в зависимости исследуемой изоформы PI3K) в термостате для планшетов при перемешивании содержимого планшетов с помощью орбитального шейкера со скоростью 600 об/мин. Условия реакции представлены ниже в табл. 12.

Таблица 12

КИНАЗА	Концентрация киназы [нг на реакцию]	Температура и время проведения реакции	Субстрат PIP2 [конечная концентрация, мкМ]	Буфер для проведения реакции
PI3K α (Carna Biosciences)	7,5 нг	25°C, 1 ч	30 мкМ	50 мМ HEPES, pH 7,5 50 мМ NaCl 3 мМ MgCl ₂ 0,025 мг/мл BCA
PI3K δ (Merck Millipore)	10 нг	25°C, 1 ч	30 мкМ	50 мМ HEPES, pH 7,5 50 мМ NaCl 3 мМ MgCl ₂ 0,025 мг/мл BCA
PI3K β (Merck Millipore)	15 нг	30°C, 1 ч	50 мкМ	50 мМ HEPES, pH 7,5 50 мМ NaCl 3 мМ MgCl ₂ 0,025 мг/мл BCA
PI3K γ (Merck Millipore)	30 нг	30°C, 1 ч	50 мкМ	40 мМ трис, pH 7,5 20 мМ MgCl ₂ 0,1 мг/мл BCA 1 мМ ДТТ

Далее проводили определение АДФ, образовавшейся в ферментативной реакции, с помощью исследования ADP-Glo Kinase Assay (Promega). В лунки 96-луночного планшета добавляли 25 мкл реагента ADP-Glo, и планшет инкубировали в течение 40 мин при 25°C в термостате для планшетов при перемешивании с помощью орбитального шейкера со скоростью 600 об/мин. Далее в лунки 96-луночного планшета добавляли 50 мкл реагента для определения киназы и планшет инкубировали в течение 40 мин при 25°C в термостате для планшетов при перемешивании с помощью орбитального шейкера со скоростью 600 об/мин. После инкубирования определяли интенсивность люминесценции в лунке посредством люминометра Victor Light (Perkin Elmer, Inc.).

Значения IC₅₀ определяли на основании результатов измерения интенсивности люминесценции в лунках, содержащих исследуемые соединения в различных концентрациях, и в контрольных лунках. Указанные значения рассчитывали с помощью программы Graph Pad 5.03 путем аппроксимации кривой с использованием нелинейной регрессии. Каждое соединение исследовали по меньшей мере в четырех повторностях (4 лунках) в двух 96-луночных планшетах с использованием по меньшей мере 4 лунок каждого из контролей.

Усредненные результаты ингибирующей активности в отношении конкретных изоформ киназ PI3K для выбранных соединений согласно настоящему изобретению представлены ниже в виде значений IC₅₀ в табл. 13. В табл. 13 символы А, В и С имеют следующие значения:

А: IC₅₀ < 100 нМ; В: 100 нМ ≤ IC₅₀ < 1000 нМ; С: IC₅₀ ≥ 1000 нМ

не опр. - не определено.

Таблица 13

№ пр.	РІЗК α	РІЗК β	РІЗК γ	РІЗК δ
1	С	С	В	А
2	С	не опр.	не опр.	В
3	С	не опр.	не опр.	А
4	С	С	С	А
5	С	С	С	А
6	С	не опр.	не опр.	В
7	С	С	С	А
8	С	С	С	А
9	С	С	С	А
10	С	С	С	А
11	С	С	С	А
12	С	не опр.	не опр.	А
13	С	С	С	А
14	С	не опр.	не опр.	А
15	С	не опр.	не опр.	В
16	С	С	С	А
17	С	С	С	А
18	С	не опр.	не опр.	В
19	С	С	С	А
20	С	С	не опр.	А
21	С	не опр.	не опр.	В
22	С	С	С	А
23	С	не опр.	не опр.	В
24	С	не опр.	не опр.	В
25	С	С	С	А
26	С	не опр.	не опр.	А
27	С	не опр.	не опр.	А
28	С	С	С	А
29	С	С	не опр.	А
30	С	С	С	А
31	С	С	С	А
32	С	С	не опр.	А
33	С	С	С	А
34	С	не опр.	не опр.	А
35	С	С	С	А
36	С	не опр.	не опр.	А
37	не опр.	не опр.	не опр.	В
38	С	не опр.	не опр.	В
42	С	не опр.	не опр.	В
43	С	не опр.	не опр.	В
47	С	не опр.	не опр.	А
48	С	не опр.	не опр.	В
49	С	не опр.	не опр.	В
50	В	С	С	А
51	С	С	С	А
52	С	не опр.	не опр.	В
53	С	не опр.	не опр.	В
54	С	не опр.	не опр.	В
55	С	не опр.	не опр.	В
62	С	С	С	В
64	В	С	С	А
65	не опр.	не опр.	не опр.	А
66	В	С	С	А
67	не опр.	не опр.	не опр.	А
68	В	С	С	А
69	В	С	С	А
70	С	С	С	А
71	В	С	С	А

Исследование уровня фосфорилирования белка АКТ посредством вестерн-блоттинга.

Уровень фосфорилирования белка АКТ в клетке зависит от активности РІЗК-пути: ингибирование РІЗК-киназ посредством ингибитора (исследуемого соединения) приводит к снижению фосфорилирования АКТ, что может быть показано методом вестерн-блоттинга как исчезновение полосы, окрашенной антителами к рАКТ. Ингибирование киназ не влияет на уровень общего белка; окрашивание антителами

к pAKT является контролем в эксперименте. Контролем для каждого окрашивания является измерение уровня глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH), белка, присутствующего в клетках в постоянном количестве.

В качестве клеточной модели для исследования уровня фосфорилирования AKT с участием PI3K δ использовали клеточную линию RAJI (происхождение: лимфома Беркитта, поставщик: ATCC), стимулированную антителом IgM. Данное антитело путем связывания с BCR-рецептором, присутствующим на поверхности данных клеток, вызывает последовательно активацию PI3K δ и усиление фосфорилирования AKT (Winkler et al. 2013, Chemistry and Biology).

В качестве клеточной модели для исследования уровня фосфорилирования AKT с участием PI3K γ использовали клеточную линию RAW264,7 (происхождение: линия мышиных лимфоцитов, трансформированных Ab-MLB, поставщик: ATCC), стимулированную C5a-компонентом системы комплемента. Данный белок путем связывания с C5aR-рецептором вызывает активацию PI3K γ , что в свою очередь приводит к повышению уровня фосфорилирования AKT (Winkler et al. 2013, Chemistry and Biology).

Клетки высевали на 6-луночные планшеты с плотностью $1-1,5 \times 10^6$ /мл в культуру без ингибитора. Непосредственно после посева клетки обрабатывали исследуемыми соединениями в течение 1 ч и затем клетки стимулировали (Raji: анти-IgM, 5 мг/мл, за 15 мин до окончания инкубации; RAW: C5a, 5 нг/мл, за 5 мин до окончания инкубации). Затем клетки лизировали при помощи буфера RIPA (Sigma-Aldrich), содержащего ингибиторы протеаз (коктейль ингибиторов протеаз Halt Protease Inhibitor Cocktail, Thermo) и фосфатазы (PhosSTOP, Roche), и определяли концентрацию белка с применением метода BCA (Pierce) в соответствии с рекомендациями производителя. Полученные лизаты подвергали электрофорезу в SDS-ПААГ в течение 2 ч при 100 В в аппарате Mini Protean III (BioRad). После электрофореза разделенные белки переносили на нитроцеллюлозную мембрану методом электроблоттинга в течение 1 ч при 100 В в аппарате Mini Protean III. Анализ выбранных белков посредством вестерн-блоттинга проводили в соответствии с рекомендациями производителя антител.

Использованные первичные антитела представляли собой anti-pAKT и anti-AKT (Cell Signaling Technology) и anti-GAPDH (Millipore). Для детекции первичных антител применяли вторичные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена (Sigma-Aldrich). Связанные с мембраной белки визуализировали при помощи реагента LumiLight (Roche) и затем проявляли на пленках Light Film BioMax (Kodak).

Результаты определения уровня фосфорилированного AKT (pAKT) и общего AKT в клетках, обработанных в течение 1 ч выбранными соединениями согласно настоящему изобретению, представлены в графическом материале на фиг. 1-3 для PI3K δ , а для PI3K γ - на фиг. 4. На фиг. 3 показано дозозависимое снижение активности PI3K дельта в виде снижения интенсивности полосы для белка фосфо-AKT (линия RAJI). Эксперименты, проведенные на линии RAW, где белок AKT фосфорилируется киназой PI3K гамма, не показывают снижения количества фосфорилированного AKT, что подтверждает селективное действие данных соединений на киназу PI3K дельта.

Исследование фармакокинетики in vivo.

Для того чтобы исследовать биодоступность соединений согласно изобретению, их фармакокинетические свойства изучали in vivo на крысах в соответствии с методологией, описанной ниже.

Исследования проводили на крысах Вистар в возрасте примерно 12 недель, массой 250-300 г. Крысы получали исследуемые соединения перорально в дозе 30 мг/кг МТ. Пробы крови животных для анализа отбирали в 6 моментов времени - через 30 мин, 1, 2, 4, 7 и 12 ч после введения соединения. Кровь собирали в пробирки с этилендиаминтетраацетатом дикалия (К2ЭДТА) и центрифугировали в течение 15 мин, $2000 \times g$, при комнатной температуре, чтобы отделить сыворотку. Собранные пробы сыворотки хранили при -20°C до анализа. Каждое из соединений исследовали на группе из 5 животных.

Сывороточные концентрации исследуемых соединений определяли при помощи спектрофотометрии. Для каждого из исследуемых соединений определяли время достижения максимальной сывороточной концентрации (T_{\max}), максимальную концентрацию (C_{\max}) и область под кривой (AUC). Фармакокинетические параметры для четырех типичных представителей соединений согласно изобретению представлены в табл. 14.

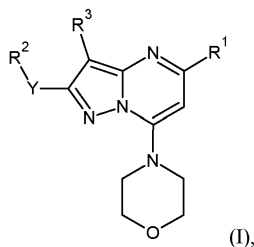
Таблица 14

№ примера	4	8	11	50
T_{\max} [ч]	2	2	2	2
C_{\max} [нг/мл]	600	200	300	900
AUC [мг*ч/л]	3,58	1,29	1,25	5,03

Исследуемые соединения обладают биодоступностью и достигают T_{\max} и C_{\max} , типичных для лекарственных средств данного класса.

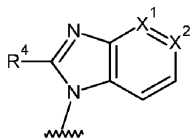
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)

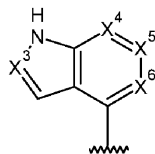


где Y представляет собой -CH₂- или >C=O;

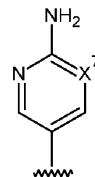
R¹ выбран из группы, состоящей из A1, A2 и A3:



A1

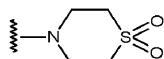


A2



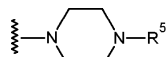
A3

R² представляет собой
диоксотиоморфолиновый фрагмент B1



B1

пиперазинильный фрагмент B2

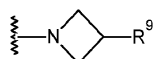


B2

где два атома углерода пиперазинового кольца могут быть необязательно соединены метиленовым мостиком -CH₂- с образованием 2,5-дизабиклического фрагмента и R⁵ выбран из группы, состоящей из -SO₂CH₃; -C(O)-C₃-C₅-циклоалкила; фенила, замещенного -O-C₁-C₃-алкилом; и -CR⁶R⁷R⁸,

где R⁶, R⁷ и R⁸ независимо представляют собой атом водорода, CH₃, циклопропил или CONH₂ при условии, что только один из R⁶, R⁷ и R⁸ может представлять собой циклопропил или CONH₂ или один из R⁶, R⁷ и R⁸ представляет собой атом водорода, а остальные два из R⁶, R⁷ и R⁸ объединены с образованием группы -(CH₂)₂, -(CH₂)₃, -(CH₂)₄ или -(CH₂-O-CH₂)-;

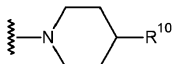
азетидинильный фрагмент B3



B3

где R⁹ выбран из группы, состоящей из морфолино, 2,6-диметилморфолино, 1,1-диоксотиоморфолино, 4,4-дифторпиперидинила и 3-метоксиазетидин-1-ила; или

пиперидинильный фрагмент B4



B4

где R¹⁰ выбран из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила; C₁-C₄-алкила, замещенного посредством OH; -COO(C₁-C₃-алкил); -N(C₁-C₃-алкил)₂; -NHCONH-C₁-C₃-алкила; -NHCONH-C₁-C₃-фенила; и пиперазинила, замещенного C₁-C₃-алкилом в положении 4;

R³ выбран из группы, состоящей из H, галогена и C₁-C₄-алкила;

R⁴ выбран из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, C₃-C₄-циклоалкила, C₁-C₄-алкила, замещенного посредством C₁-C₄-алкокси и CHF₂;

X¹ и X² имеют следующие значения:

(i) X¹ представляет собой CH и X² представляет собой CH или N;

(ii) X¹ представляет собой N и X² представляет собой CH или

(iii) X¹ представляет собой CH и X² представляет собой C-O-CH₃;

X³, X⁴, X⁵ и X⁶ имеют следующие значения:

(i) X^3 представляет собой N, X^4 представляет собой CH, X^5 представляет собой CH и X^6 представляет собой CH;

(ii) X^3 представляет собой CH, X^4 представляет собой N, X^5 представляет собой CH и X^6 представляет собой CH;

(iii) X^3 представляет собой CH, X^4 представляет собой CH, X^5 представляет собой N и X^6 представляет собой CH;

(iv) X^3 представляет собой CH, X^4 представляет собой CH, X^5 представляет собой CH и X^6 представляет собой CH или CF или

(v) X^3 представляет собой CH, X^4 представляет собой CH, X^5 представляет собой CF и X^6 представляет собой CH;

X^7 представляет собой CH или N;

волнистая линия означает место присоединения;

и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где Y представляет собой $-\text{CH}_2-$.

3. Соединение по п.1, где Y представляет собой $>\text{C}=\text{O}$.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^3 представляет собой H.

5. Соединение по любому из пп.1-3, где R^3 представляет собой C_1 - C_4 -алкил.

6. Соединение по любому из пп.1-3, где R^3 представляет собой галоген.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R^1 представляет собой A1 или A2.

8. Соединение по любому из пп.1-6, где R^1 представляет собой A3.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^2 представляет собой B1.

10. Соединение по любому из пп.1-8, где R^2 представляет собой B2.

11. Соединение по любому из пп.1-8, где R^2 представляет собой B3.

12. Соединение по любому из пп.1-8, где R^2 представляет собой B4.

13. Соединение по п.1, где Y представляет собой $-\text{CH}_2-$; R^1 представляет собой A1 или A2; R^2 представляет собой B2; R^3 представляет собой H.

14. Соединение по п.1, где Y представляет собой $-\text{CH}_2-$; R^1 представляет собой A1, где X^1 представляет собой CH и X^2 представляет собой CH; R^2 представляет собой B2; R^3 представляет собой H.

15. Соединение по п.14, которое представляет собой 5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Соединение по п.1, где Y представляет собой $-\text{CH}_2-$; R^1 представляет собой A2, где X^3 представляет собой N, X^4 представляет собой CH, X^5 представляет собой CH и X^6 представляет собой CH; R^2 представляет собой B2 и R^3 представляет собой H.

17. Соединение по п.16, которое представляет собой 5-(1H-6-азаиндол-4-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин.

18. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

2-((4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина;

5-(1H-индол-4-ил)-2-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина;

5-(1H-индол-4-ил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина;

2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина;

2-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)-5-(1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина;

5-(1H-индол-4-ил)-2-((4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина;

2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(5-фтор-1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина;

2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-5-(1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина;

2-(4-((5-(1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропионамида;

2-(4-((5-(5-фтор-1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропионамида;

2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-5-(5-фтор-1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина;

2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-5-(1H-индазол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина;

2-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)-5-(5-фтор-1H-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-

ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(5-фтор-1Н-индол-4-ил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(1Н-индазол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-аминопиридин-5-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-аминопиримидин-5-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-аминопиридин-5-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 2-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)-5-(1Н-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(1Н-индол-4-ил)-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин;
 2-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-5-(1Н-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 2-((1,1-диоксотiomорфолин-1-ил)метил)-5-(1Н-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 метил 1-((5-(1Н-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата;
 5-(1Н-индол-4-ил)-2-((3-(морфолин-4-ил)азетидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 2-((4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)метил)-5-(1Н-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 2-((4-циклопентилпиперазин-1-ил)метил)-5-(1Н-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 2-((4-трет-бутилпиперидин-1-ил)метил)-5-(1Н-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(1Н-6-азаиндол-4-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(1Н-6-азаиндол-4-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(1Н-индол-4-ил)-2-((3-(1,1-диоксотiomорфолин-4-ил)азетидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(1Н-7-азаиндол-4-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(1Н-7-азаиндол-4-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(1Н-индол-4-ил)-2-((4-(оксетан-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(1Н-5-фториндол-4-ил)-2-((4-(оксетан-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(1Н-индол-4-ил)-2-(((1S,4S)-2-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 3-этил-1-(1-((5-(1Н-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)мочевины;
 1-фенил-3-(1-((5-(1Н-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)мочевины;
 2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-5-(5-фтор-1Н-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-5-(1Н-индол-4-ил)-3-метил-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-5-(1Н-индол-4-ил)-3-метил-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-этилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-этилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-этилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-этилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;

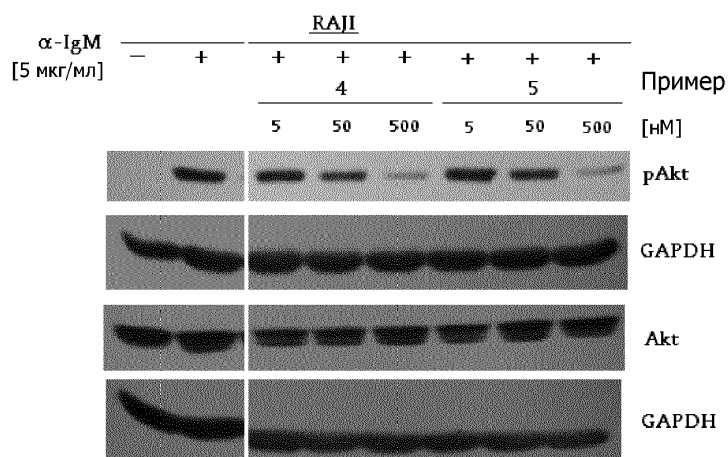
ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-этилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-этилбензимидазол-1-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-метилбензимидазол-1-ил)-2-((4-трет-бутилопиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-метилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-изо-пропилбензимидазол-1-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-изо-пропилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-циклопропилбензимидазол-1-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-циклопропилбензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-этилимидазо[4,5-б]пиридин-1-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-этилимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-этил-5-метоксибензимидазол-1-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-этил-5-метоксибензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-дифторметил-5-метоксибензимидазол-1-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-дифторметил-5-метоксибензимидазол-1-ил)-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-(дифторметил)имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-(метоксиметил)бензимидазол-1-ил)-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-2-((3-(морфолин-4-ил)азетидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-2-((3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил)азетидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-2-((3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-2-((3-(3-метоксiazетидин-1-ил)азетидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-3-метил-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-3-метил-2-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 2-(4-трет-бутилпиперазин-1-илкарбонил)-5-(1Н-индол-4-ил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-3-хлор-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;
 5-(2-(дифторметил)бензимидазол-1-ил)-3-бром-2-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)-7-(морфолин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина.

19. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний иммунной системы, воспалительных заболеваний и рака, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-18 и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

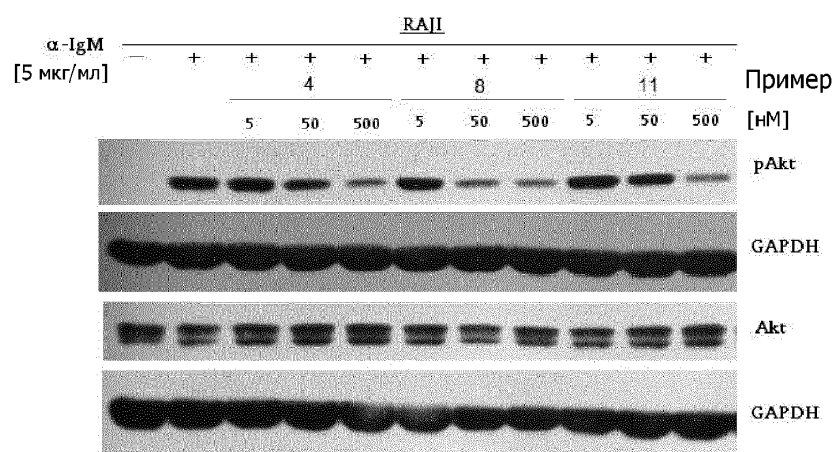
20. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-18 для получения лекарственного средства для лечения заболеваний иммунной системы, воспалительных заболеваний и рака, опосредованных P13 киназой.

21. Способ лечения заболеваний иммунной системы, воспалительных заболеваний и рака, опосре-

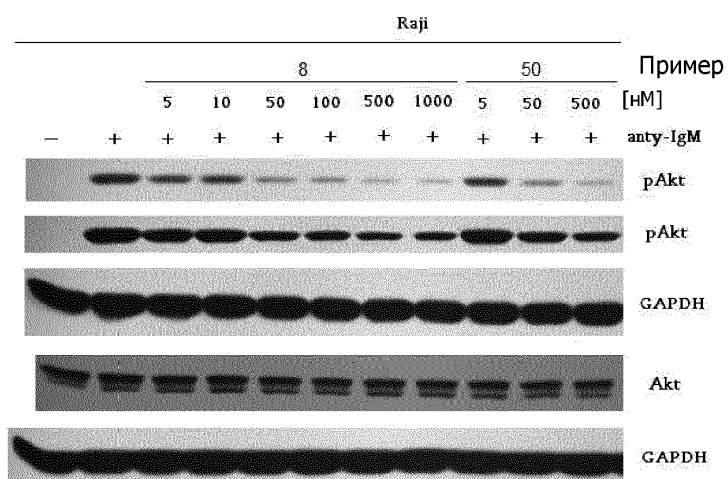
дованных PI3 киназой, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп. 1-18.



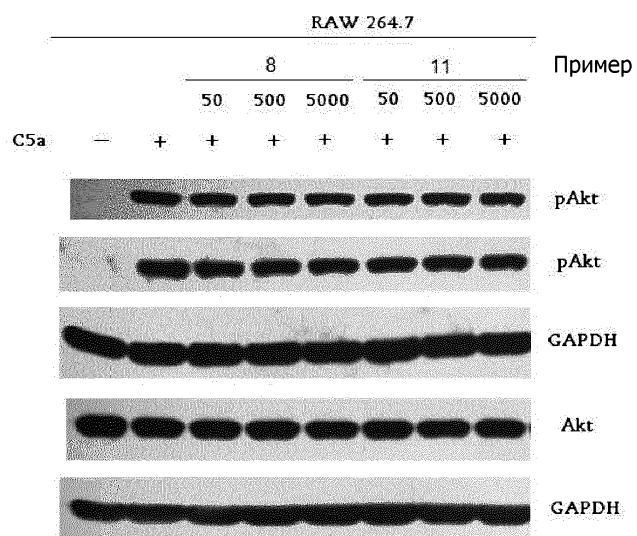
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

