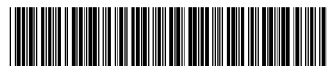




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20140309 T1

HR P20140309 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 09.05.2014.

(21) Broj predmeta: P20140309T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 31.03.2014.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2009061519
Datum podnošenja međunarodne prijave: 21.10.2009.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 09740245.7
Datum podnošenja europske prijave patenta: 21.10.2009.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2010048314
Datum međunarodne objave: 29.04.2010.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2350071 A1
Datum objave europske prijave patenta: 03.08.2011.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2350071 B1
Datum objave europskog patenta: 08.01.2014.

(31) Broj prve prijave: 107616 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 22.10.2008.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, 80301 CO, US
Julia Haas, c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut Street, Boulder, 80301 CO, US
Steven W. Andrews, c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut Street, Boulder, 80301 CO, US
Yutong Jiang, c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut Street, Boulder, 80301 CO, US
Gan Zhang, c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut Street, Boulder, 80301 CO, US

(74) Zastupnik:

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

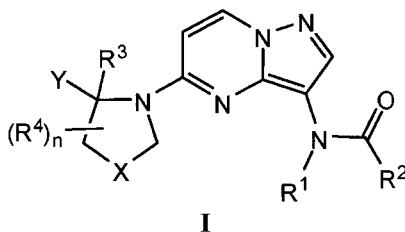
(54) Naziv izuma:

SUPSTITUIRANI SPOJEVI PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINA KAO INHIBITORI TRK KINAZE

HR P20140309 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj opće formule I



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što:
 R^1 je H ili (1-6C alkil);

R^2 je NR^bR^c , (1-4C)alkil, (1-4C)fluoralkil, CF_3 , (1-4C)hidroksialkil, -(1-4C alkil)hetAr¹, -(1-4C alkil)NH₂, -(1-4C alkil)NH(1-4C alkil), -(1-4C alkil)N(1-4C alkil)₂, hetAr², hetCyc¹, hetCyc², fenil, koji je izborno supstituiran s NHSO₂(1-4C alkilom), ili (3-6C)cikloalkil, koji je izborno supstituiran s (1-4C alkilom), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(1-4C alkilom), CO₂H, C(=O)NR^eR^f ili C(=O)OR^g;

R^b je H ili (1-6C alkil);

R^c je H, (1-4C)alkil, (1-4C)hidroksialkil, hetAr³ ili fenil, gdje je navedeni fenil izborno supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira između halogena, CN, CF₃ i -O(1-4C alkila),

ili NR^bR^c tvori 4-eročlani heterociklički prsten, koji u prstenu sadrži atom dušika, gdje je navedeni heterociklički prsten izborno supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira između halogena, OH, (1-4C alkila), (1-4C)alkoksi, -OC(=O)(1-4C alkila), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C alkila) i (1-4C)hidroksialkila,

ili NR^bR^c tvori 5-6-eročlani heterociklički prsten, koji u prstenu sadrži heteroatom, koji je dušik, i izborno u prstenu sadrži drugi heteroatom ili skupinu, koju se bira između N, O i SO₂, gdje je heterociklički prsten izborno supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira između OH, halogena, CF₃, (1-4C)alkila, CO₂(1-4C alkila), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C alkila) i okso,

ili NR^bR^c tvori 7-8-eročlani premošteni heterociklički prsten, koji u prstenu sadrži atom dušika i izborno u prstenu sadrži drugi heteroatom, kojeg se bira između N i O, gdje je navedeni prsten izborno supstituiran s CO₂(1-4C alkilom);

hetAr¹ je 5-eročlani heteroarilni prsten, koji u prstenu sadrži 1-3 atoma dušika;

hetAr² je 5-6-eročlani heteroarilni prsten, koji u prstenu sadrži najmanje jedan atom dušika i izborno u prstenu sadrži drugi heteroatom, kojeg se neovisno bira između N i S, gdje je navedeni heteroarilni prsten izborno supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira između (1-4C alkila), halogena, -(1-4C)alkoksi i NH(1-4C alkila);

hetCyc¹ je preko ugljika vezani 4-6-eročlani azaciklički prsten, izborno supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira između (1-4C alkila) i CO₂(1-4C alkila);

hetCyc² je piridinonski ili piridazinonski prsten, koji je izborno supstituiran sa supstituentom kojeg se bira između (1-4C)alkila;

hetAr³ je 5-6-eročlani heteroarilni prsten, koji u prstenu sadrži 1-2 heteroatoma, koje se neovisno bira između N i O i izborno je supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira između (1-4C)alkila;

R^e je H ili (1-4C)alkil;

R^f je H, (1-4C)alkil, ili (3-6C)cikloalkil;

ili NR^eR^f tvori 4-6-eročlani azaciklički prsten, koji izborno u prstenu sadrži dodatni heteroatom, kojeg se bira između N i O, gdje je azaciklički prsten izborno supstituiran s OH;

R^g je H ili (1-6C)alkil;

Y je (i) fenil izborna supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira između halogena, (1-4C) alkoksi, CF_3 i CHF_2 , ili (ii) 5-6-eročlani heteroarilni prsten, koji u prstenu sadrži heteroatom, kojeg se bira između N i S, gdje je navedeni heteroarilni prsten izborna supstituiran s jednim ili više atoma halogena;

X je nula, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ ili $-CH_2NR^d-$;

R^d je H ili (1-4C alkil);

R^3 je H ili (1-4C alkil);

svak R^4 se neovisno bira između halogena, (1-4C)alkila, OH, (1-4 C)alkoksi, NH_2 , $NH(1-4C alkila)$ i CH_2OH ; i

n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 ili 6.

2. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je $R^2 NR^b R^c$, (1-4C)alkil, (1-4C)fluoralkil, CF_3 , (1-4C)hidroksialkil, $-(1-4C alkil)hetAr^1$, $-(1-4C alkil)NH_2$, $-(1-4C alkil)NH(1-4C alkil)$, $-(1-4C alkil)N(1-4C alkil)_2$, $hetAr^2$, $hetCyc^1$, $hetCyc^2$, fenil, koji je izborna supstituiran s $NHSO_2(1-4C alkilom)$, ili (3-6C)cikloalkil, koji je izborna supstituiran s (1-4C alkilom), CN, OH, OMe, NH_2 , NMe, $N(CH_3)_2$, F, CF_3 , $CO_2(1-4C alkilom)$ ili CO_2H .

3. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time** što je $R^2 NR^b R^c$.

4. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-3, **naznačen time** što: $NR^b R^c$ tvori 4-eročlani heterociklički prsten, koji u prstenu sadrži atom dušika, gdje je navedeni prsten izborna supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira između halogena, OH, (1-4C alkila), (1-4 C)alkoksi, $-OC(=O)(1-4C alkila)$, NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C alkila)$ i (1-4C)hidroksialkila, ili $NR^b R^c$ tvori 5-6-eročlani heterociklički prsten, koji u prstenu sadrži heteroatom, koji je dušik, i izborna u prstenu sadrži drugi heteroatom ili skupinu, koju se bira između N, O i SO_2 , gdje je heterociklički prsten izborna supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira između OH, halogena, CF_3 , (1-4C)alkila, $CO_2(1-4C alkila)$, CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(1-4C alkila)$ i okso,

ili $NR^b R^c$ tvori 7-8-eročlani premošteni heterociklički prsten, koji u prstenu sadrži atom dušika i izborna u prstenu sadrži drugi heteroatom, kojeg se bira između N i O, gdje je navedeni prsten izborna supstituiran s $CO_2(1-4C alkilom)$.

5. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time** što je R^2 (1-4C)alkil, (1-4C)fluoralkil, CF_3 , $-(1-4C alkil)hetAr^1$ ili $-(1-4C alkil)NH(1-4C alkil)$.

6. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time** što je R^2 $hetAr^2$, $hetCyc^1$ ili $hetCyc^2$.

7. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time** što je R^2 fenil izborna supstituiran s $NHSO_2(1-4C alkilom)$.

8. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1 ili 2, **naznačen time** što je R^2 (3-6C)cikloalkil, koji je izborna supstituiran s (1-4C alkilom), CN, OH, CF_3 , $CO_2(1-4C alkilom)$ ili CO_2H .

9. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je $R^2 C(=O)NR^e R^f$ ili $C(=O)OR^g$.

10. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-9, **naznačen time** što je X nula, $-CH_2-$ ili $-CH_2CH_2-$.

11. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 10, **naznačen time** što je X $-CH_2-$.

12. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-9, **naznačen time** što je X CH_2O- .

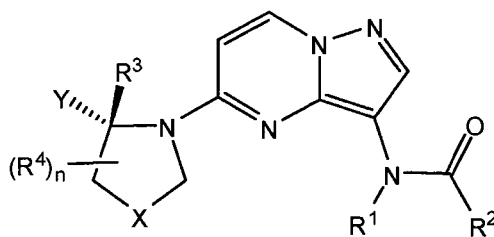
13. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-9, **naznačen time** što je X $-CH_2NR^d-$.

14. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-13, **naznačen time** što je Y fenil izborna supstituiran s jednim ili više supstituenata, koje se neovisno bira između halogena, (1-4C)alkoksi, CF_3 i CHF_2 .

15. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 14, **naznačen time** što je Y fenil, 3-fluorfenil, 2,5-difluorfenil, 2-klor-5-fluorfenil, 2-metoksifenil, 2-metoksi-5-fluorfenil, 2-trifluormetil-5-fluorfenil, 2-difluormetil-5-fluorfenil ili 3-klor-5-fluorfenil.

16. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-13, **naznačen time** što je Y 5-6-eročlani heteroarilni prsten, koji u prstenu sadrži heteroatom, kojeg se bira između N i S, gdje je navedeni prsten izborna supstituiran s jednim ili više atoma halogena.

17. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-16, **naznačen time** što Y ima apsolutnu konfiguraciju kao na slici **Ia**:



Ia

18. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1-17, **naznačen time** što je R³ H.

19. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što je trifluoracetatna sol, sulfatna sol ili hidrokloridna sol.

20. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što ga se bira između:

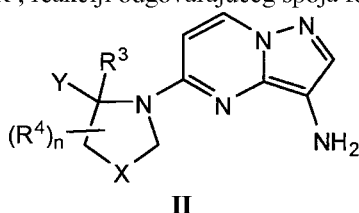
- 5 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksiazetidin-1-karboksamida;
- (R)-3-(S-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetiluree;
- (R)-1-tert-butil-3-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)uree;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-feniluree;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)izobutiramida;
- 10 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1-metil-6-okso-1,6-dihidropiridazin-3-karboksamida;
- (R)-N-(5-(4,4-difluor-2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksiazetidin-1-karboksamida;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksiazetidin-1-karboksamida;
- 15 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolin-4-karboksamida;
- N-(5-(2-(3-fluorfenil)-2-metilpirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksiazetidin-1-karboksamida;
- (R)-N-(5-(2-(3-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksiazetidin-1-karboksamida;
- (R)-N-(5-(2-(2-(difluormetil)-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksiazetidin-1-karboksamida;
- 20 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolin-4-karboksamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirolidin-1-karboksamida;
- (3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,4-dihidroksipirolidin-1-karboksamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoksiazetidin-1-karboksamida;
- 25 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksi-3-metilazetidin-1-karboksamida;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-fluorfenil)uree;
- (R)-1-(4-klorfenil)-3-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)uree;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(4-metoksifenil)uree;
- 30 (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metoksiazetidin-1-karboksamida;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksi-3-metilazetidin-1-karboksamida;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)morfolin-4-karboksamida;
- (S)-tert-butil-4-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)karbamoi)-2-metilpiperazin-1-karboksilata;
- 35 (S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazin-1-karboksamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-isopropilpiperazin-1-karboksamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-etilpiperazin-1-karboksamida;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-4-metilpiperazin-1-karboksamida;
- 40 N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3,5-dimetilpiperazin-1-karboksamida;
- (S)-tert-butil-4-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)karbamoi)-2-metilpiperazin-1-karboksilata;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilpiperazin-1-karboksamid-hidroklorida;
- 45 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksiazetidin-1-karboksamida;
- (R)-metil-1-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)karbamoi)ciklopropankarboksilata;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)karbamoi)ciklopropankarboksilne kiseline;
- (S)-N-(5-((R)-2-(3-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirolidin-1-karboksamida;
- 50 (R)-N-(5-(2-(2-(difluormetil)-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirolidin-1-karboksamida;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetil)-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroksipirolidin-1-karboksamida;

- (*R*)-*N*-(5-(2-(2-(difluormetil)-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-hidroksipiperidin-1-karboksamida;
- (*R*)-*N*-(5-((*R*)-2-(2-(difluormetil)-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamida;
- 5 (*S*)-*N*-(5-((*R*)-2-(2-(difluormetil)-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamida;
- (*R*)-*N*-(5-((*R*)-2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksirolidin-1-karboksamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-hidroksipiperidin-1-karboksamida;
- 10 (*R*)-*N*-(5-((*R*)-2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamida;
- (*S*)-*N*-(5-((*R*)-2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)pivalamida;
- 15 (*R*)-*tert*-butil-3-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilkarbamoi)azetidin-1-karboksilata;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)azetidin-3-karboksamida;
- (*R*)-*tert*-butil-4-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilkarbamoi)-4-metilpiperidin-1-karboksilata;
- 20 (*R*)-*N*-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-4-metilpiperidin-4-karboksamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-hidroksi-2-metilpropanamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1-(trifluormetil)ciklopropankarboksamida;
- (*R*)-1-cijano-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)ciklopropankarboksamida;
- (*R*)-*N*-(5-((*R*)-2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-metilpirolidin-2-karboksamida;
- 25 (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-fluor-2-metilpropanamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-(isopropilamino)tiazol-4-karboksamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)pirazin-2-karboksamida;
- 30 (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-5-metilpirazin-2-karboksamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)pikolinamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-6-metilpikolinamida;
- (*R*)-5-klor-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)pikolinamida;
- (*R*)-4-klor-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)pikolinamida;
- 35 (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-metilpikolinamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksi-2,2-dimetilpropanamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1-hidroksiciklopropankarboksamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-metil-2-(metilamino)propanamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)pirimidin-2-karboksamida;
- 40 (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)pikolinamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-metilpikolinamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1-metil-2-okso-1,2-dihidropiridin-4-karboksamida;
- (*R*)-6-klor-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)pikolinamida;
- 45 (*R*)-4-(etilsulfonamido)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)benzamidamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-karboksamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1*H*-pirazol-3-karboksamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-6-metoksipikolinamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)nikotinamida;
- 50 (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)isonikotinamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-6-metilnikotinamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-metoksikotinamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-metilisikotinamida;
- (*S*)-*N*-(5-((*R*)-2-(2-klor-5-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksirolidin-1-karboksamida;
- 55 (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-5-metilpirazin-2-karboksamida;
- (*R*)-*N*-(5-(2-(3-fluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-1-metil-1*H*-imidazol-2-karboksamida;
- (*S*)-*N*-(5-((*R*)-2-(5-fluor-2-(trifluormetil)fenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksirolidin-1-karboksamida;
- 60 (*R*)-*N*-(5-((*R*)-2-(5-fluor-2-(trifluormetil)fenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksirolidin-1-karboksamida;

(*R*)-*N*-(5-((*R*)-2-(5-fluor-2-(trifluorometil)fenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamida;
 (*S*)-*N*-(5-((*R*)-2-(5-fluor-2-(trifluorometil)fenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamida;
 5 (*S*)-*N*-(5-((*R*)-2-(5-fluorpiridin-3-il)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiridin-1-karboksamida;
 (*R*)-*N*-(5-((*R*)-2-(5-fluorpiridin-3-il)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiridin-1-karboksamida;
 (*S*)-*N*-(5-((*R*)-2-(5-fluor-2-metoksifenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiridin-1-karboksamida;
 10 (*S*)-*N*-(5-((*R*)-2-(5-fluor-2-metoksifenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiperidin-1-karboksamida;
 (1*S*,4*S*)-*N*-(5-((*R*)-2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-oksa-5-azabicyklo[2.2.1]heptan-5-karboksamida;
 (*R*)-*N*-(5-((*R*)-2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksipiridin-1-karboksamida;
 15 (1*S*,3*R*)-*N*-(5-((*R*)-2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksiciklopentankarboksamida;
 (1*S*,3*S*)-*N*-(5-((*R*)-2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksiciklopentankarboksamida;
 (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-3-hidroksiciklobutankarboksamida;
 20 (*R*)-*N*¹-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-*N*²,*N*²-dimetiloksalamida;
 (*R*)-*N*¹-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-*N*²-metiloksalamida;
 (*R*)-*N*¹-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)oksalamida;
 (*R*)-*N*¹-ciklopropil-*N*²-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)oksalamida;
 25 (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-(3-hidroksiazetidin-1-il)-2-oksoacetamida;
N-(5-((*R*)-2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-((*S*)-3-hidroksipiridin-1-il)-2-oksoacetamida;
 (*R*)-*N*-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-morfolino-2-oksoacetamida;
 (*R*)-metil-2-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilamino)-2-oksoacetata;
 30 (*R*)-2-(5-(2-(2,5-difluorfenil)pirolidin-1-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilamino)-2-oksooctene kiseline;

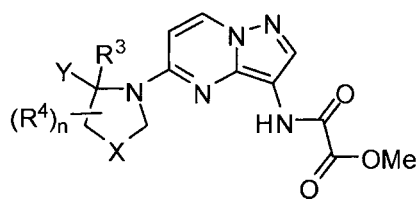
i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

21. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži spoj Formule I u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 20, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, i farmaceutski prihvatljiv razrjeđivač ili podlogu.
- 35 22. Spoj Formule I u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 20, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju boli, raka, upale, neurodegenerativne bolesti ili infekcija protistom *Typanosoma cruzi* kod sisavca.
23. Spoj Formule I u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 20, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi u liječenju osteolitičke bolesti kod sisavca.
- 40 24. Postupak dobivanja spoja u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što se sastoji u:
 - (a) za spoj Formule I, gdje je R² NR^bR^c, reakciji odgovarajućeg spoja formule **II**



sa spojem formule HNR^bR^c, u prisutnosti kondenzacijskog reagensa; ili

- 45 (b) za spoj Formule I, gdje je R² NR^bR^c, a R^b je H, reakciji odgovarajućeg spoja formule **II** sa spojem formule O=C=N-R^c; ili
- (c) za spoj Formule I, gdje je R² hetAr² ili fenilni prsten, koji je izborno supstituiran s NHSO₂(1-4C alkilom), reakciji odgovarajućeg spoja Formule **II** s odgovarajućim spojem formule HOC(=O)R², u prisutnosti kondenzacijskog reagensa i baze; ili
- 50 (d) za spoj Formule I, gdje je R² (1-4C)alkil, (1-4C)fluoralkil, CF₃, (1-4C)hidroksialkil, ili (3-6C)cikloalkil, koji je izborno supstituiran s (1-4C alkilom), CN, OH, CF₃, CO₂(1-4C alkilom) ili CO₂H, reakciji odgovarajućeg spoja Formule **II** s odgovarajućim spojem formule (R²CO)₂O, u prisutnosti baze; ili
- (e) za spoj Formule I, gdje je R² (1-4C)alkil, (1-4C)fluoralkil, CF₃, (1-4C)hidroksialkil, ili (3-6C)cikloalkil, koji je izborno supstituiran s (1-4C alkilom), CN, OH, CF₃, CO₂(1-4C alkilom) ili CO₂H, reakciji odgovarajućeg spoja
- 55 Formule **II** s odgovarajućim spojem formule HOC(=O)R², u prisutnosti kondenzacijskog reagensa i baze;
- (f) za spoj Formule I, gdje je R² C(=O)NR^eR^f, reakciji spoja formule **VII**



VII

sa spojem formule HNR^eR^f , u prisutnosti baze; ili

- (g) za spoj Formule **I**, gdje je R^2 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$, reakciji spoja Formule **II** s metil-2-klor-2-oksoacetatom, obradi alkalnim hidroksidom kako bi se dobilo spoj formule **I**, gdje je R^g H; te, po želji, uklanjanju ili dodavanju bilo koje zaštitne skupine, te, po želji, tvorbi soli.

5