



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012104493/04, 09.07.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

09.07.2009 US 61/224,196;

20.05.2010 US 61/346,767

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2013 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 20.05.2016 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2004/087707 A1, 14.10.2004. WO
2007/044449 A2, 19.04.2007. RU 2006132288 A,
20.03.2008. WO 2010/048314 A1, 29.04.2010. WO
2010/051549 A1, 06.05.2010.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.02.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/041538 (09.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/006074 (13.01.2011)Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

АЛЛЕН Шелли (US),

ЭНДРЮС Стивен С. (US),

КОНДРОСКИ Кевин Рональд (US),

ХААС Юлия (US),

ХУАН Лили (US),

ЦЗЯН Юйтун (US),

КЕРХЕР Тимоти (US),

СЕО Дзеонгбеоб (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЭРРЭЙ БИОФАРМА ИНК. (US)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПИРАЗОЛО[1,5-a]ПИРИМИДИНА КАК ИНГИБИТОРЫ
КИНАЗЫ TRK

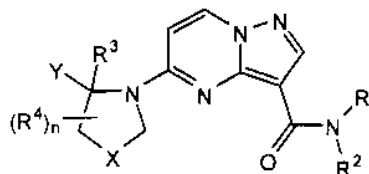
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению, имеющему общую формулу I, или его фармацевтически приемлемой соли, где R¹ является H или (1-6C алкилом); R² является H, (1-6C)алкилом, -(1-6C)фторалкилом, -(1-6C)дифторалкилом, -(1-6C)трифторалкилом, -(1-6C)хлоралкилом, -(2-6C)хлорфторалкилом, -(2-6C)хлоргидроксиалкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом, -(2-6C)дигидроксиалкилом, -(1-6C алкил)CN, -(1-6C алкил)SO₂NH₂, -(1-6C алкил)NHSO₂(1-3C алкилом), -(1-6C алкил)NH₂, -(1-6C алкил)NHC(=

O)O(1-4C алкилом), -(1-6C алкил)гетCус¹, -(1-6C алкил)гетAr¹, гетAr², гетCус², -O(1-6C алкилом), который необязательно замещен галогеном, OH или (1-4C)алкокси, Cус¹, -(1-6C алкил)(3-6C циклоалкилом), -(1-6C алкил)(1-4C алкокси), -(1-6C гидроксialкил)(1-4C алкокси), мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным (1-6C)гидроксиалкилом, или мостиковым 7-8-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота; или NR¹R² образует 4-6-

членное азициклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, OH, CO₂H, (1-3C алкил)CO₂H, -O(1-6C алкила) и (1-6C)гидроксиалкила; Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, -CF₃ -O(1-4C алкил) гетСу³, -(1-4C алкил)гетСу³, -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила) и -O(3-6C дигидроксиалкила), или (ii) пиридилом, где указанный пиридил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила), (1-4C)алкила и NH₂, или (iii) пирид-2-он-3-ильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-4C)алкила; X является -CH₂-; R³ является H; каждый из R⁴ независимо выбран из

галогена, -(1-4C)алкила, -OH и -CH₂OH; и n равен 0, 1 или 2. Также изобретение относится к вариантам способов получения соединений формулы I. Изобретение относится к конкретным соединениям формулы I. Соединения предназначены для применения в лечении боли, рака, воспаления, нейродегенеративного заболевания, инфекции *Trypanosoma cruzi* или атопических дерматитов. Технический результат - соединения пиразоло[1,5-a]пиримидина в качестве ингибиторов протеин-тирозин киназы семейства Trk. 8 н. и 57 з.п. ф-лы, 9 табл.



I



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)*C07D 519/00* (2006.01)*A61K 31/519* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)*A61P 17/00* (2006.01)*A61P 31/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012104493/04, 09.07.2010**(24) Effective date for property rights:
09.07.2010

Priority:

(30) Convention priority:
09.07.2009 US 61/224,196;
20.05.2010 US 61/346,767(43) Application published: **20.08.2013** Bull. № 23(45) Date of publication: **20.05.2016** Bull. № 14(85) Commencement of national phase: **09.02.2012**(86) PCT application:
US 2010/041538 (09.07.2010)(87) PCT publication:
WO 2011/006074 (13.01.2011)Mail address:
109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Sojuzpatent"

(72) Inventor(s):

ALLEN SHelli (US),
ENDRJUS Stiven S. (US),
KONDROSKI Kevin Ronald (US),
KHAAS Julija (US),
KHUAN Lili (US),
TSZJAN JUjtun (US),
KERKHER Timoti (US),
SEO Dzeongbeob (US)

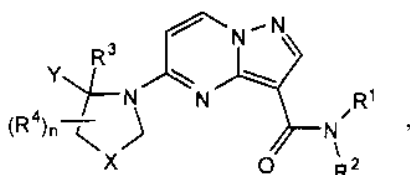
(73) Proprietor(s):

ERREJ BIOFARMA INK. (US)(54) **SUBSTITUTED COMPOUNDS OF PYRAZOLE[1,5-a]PYRIMIDINE AS TRK KINASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to a compound having the general formula

**I**

or its pharmaceutically acceptable salt, where R^1 is H or (1-6C alkyl); R^2 is H, (1-6C)alkyl, -(1-6C) fluoroalkyl, -(1-6C)difluoroalkyl, -(1-6C)trifluoroalkyl, -(1-6C)chloroalkyl, -(2-6C)chlorofluoroalkyl, -(2-6C) chlorohydroxyalkyl, -(1-6C)hydroxyalkyl, -(2-6C) dihydroxyalkyl, -(1-6C alkyl)CN, -(1-6C alkyl) SO_2NH_2 , -(1-6C alkyl)NHSO₂(1-3C alkyl), -(1-6C alkyl)NH₂, -(1-6C alkyl)NHC(=O)O(1-4C alkyl), -(1-

6C alkyl) getSus¹, -(1-6C alkyl)getAr¹, getAr², getSus², -O(1-6C alkyl), which is optionally substituted by halogen, OH or (1-4C)alkoxy, Sus¹, -(1-6C alkyl)(3-6C cycloalkyl), -(1-6C alkyl)(1-4C alkoxy), -(1-6C hydroxyalkyl)(1-4C alkoxy) with bridged 7-membered cycloalkyl ring optionally substituted with (1-6C) hydroxyalkyl, or bridged 7-8-membered heterocyclic ring having 1-2 ring nitrogen atoms; or NR¹R² forms a 4-6-membered azacyclic ring optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, OH, CO₂H, (1-3C alkyl)CO₂H, -O (1-6C alkyl) and (1-6C)hydroxyalkyl; Y is (i) phenyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, (1-4C)alkoxy, -CF₃ -O(1-4C alkyl)getSus³, -(1-4C alkyl)getSus³, -O (1-4C alkyl)O(1-3C alkyl) and -O(3-6C dihydroxyalkyl), or (ii) pyridyl, where the said pyridyl is optionally substituted with one or more substituents

independently selected from halogen, -O(1-4C alkyl), (1-4C) alkyl and NH₂, or (iii) pyrid-2-on-3-yl ring optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen and (1-4C)alkyl; X is -CH₂-; R³ is H; each of R⁴ is independently selected from halogen, -(1-4C)alkyl, -OH and -CH₂OH; and n is equal to 0, 1 or 2. The invention also relates to variants of methods of preparing compounds of formula

I. The invention relates to specific compounds of the formula I. The compounds are intended for use in treating pain, cancer, inflammation, neurodegenerative disease, infection of Trypanosoma cruzi or atopic dermatitis.

EFFECT: said compounds are used as inhibitors of protein tyrosine kinase of Trk family.

65 cl, 9 tbl

R U 2 5 8 4 1 5 7 C 2

R U 2 5 8 4 1 5 7 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, к способам получения этих соединений и применению этих соединений в терапии. Более конкретно, оно относится к определенным замещенным соединениям пиразоло[1,5-а]пиримидина, которые демонстрируют ингибирование протеин-тирозин киназы семейства Trk, и которые являются пригодными для лечения боли, рака, воспаления, нейродегенеративных заболеваний и определенных инфекционных заболеваний.

Уровень техники

В существующих режимах лечения болевых состояний используются различные классы соединений. Опиоиды (такие как морфин) имеют несколько недостатков, включая рвоту, запор и негативные дыхательные эффекты, а также могут вызывать зависимость. Нестероидные противовоспалительные анальгетики (NSAID, такие как анальгетики типа COX-1 или COX-2) также имеют недостатки, включая недостаточную эффективность при лечении острой боли. Кроме того, ингибиторы COX-1 могут вызывать язву слизистой оболочки. Следовательно, существует необходимость в новых и более эффективных средствах лечения для облегчения боли, особенно хронической боли.

Trk являются тирозин-киназами с высоким сродством к рецептору, которые активируются группой растворимых факторов роста, называемых нейротрофинами (NT). В семейство рецепторов Trk входят три члена: TrkA, TrkB и TrkC. Среди нейротрофинов существует (i) фактор роста нервов (NGF), который активирует TrkA, (ii) нейротрофный фактор мозга (BDNF) и NT-4/5, активирующие TrkB и (iii) NT3, который активирует TrkC. Trk широко экспрессируются в нейронной ткани и участвуют в сохранении, сигналинге и выживании нейронных клеток (Pataroutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

Ингибиторы пути Trk/нейротрофин демонстрируют эффективность во многих доклинических моделях боли на животных. Например, антагонистические антитела NGF и TrkA, такие как RN-624, демонстрируют эффективность в воспалительных и невропатических моделях боли на животных (Woolf, C.J. et al. (1994) *Neuroscience* 62, 327-331; Zahn, P.K. et al. (2004) *J. Pain* 5, 157-163; McMahon, S. B. et al., (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780; Ma, Q.P. и Woolf, C.J. (1997) *Neuroreport* 8, 807-810; Shelton, D.L. et al. (2005) *Pain* 116, 8-16; Delafoy, L. et al. (2003) *Pain* 105, 489-497; Lamb, K. et al. (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361; Jaggar, S.I. et al. (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448) и в невропатических моделях боли на животных (Ramer, M.S. и Bisby, M. A. (1999) *Eur. J. Neurosci.* 11, 837-846; Ro, L.S. et al. (1999); *Pain* 79, 265-274 Herzberg, U. et al. (1997) *Neuroreport* 8, 1613-1618; Theodosiou, M. et al. (1999) *Pain* 81, 245-255; Li, L. et al. (2003) *Mol. Cell. Neurosci.* 23, 232-250; Gwak, Y.S. et al. (2003) *Neurosci. Lett.* 336, 117-120). Кроме того, недавно в литературе показано, что уровень сигналинга BDNF и TrkB после воспаления увеличивается в ганглии заднего корешка (Cho, L. et al. *Brain Research*, 1997, 749, 358), а некоторые исследования показали, что антитела, уменьшающие сигналинг посредством пути BDNF/TrkB, ингибируют нейронную гиперчувствительность и связанную с ней боль (Chang-Qi, L et al. *Molecular Pain* 2008, 4:27).

Показано также, что NGF, секретируемый клетками опухоли и заселившимися макрофагами опухоли, напрямую стимулирует TrkA, расположенную на периферийных болевых волокнах. Используя различные модели опухоли на мышах и крысах, было показано, что нейтрализация NGF моноклональными антителами ингибирует боль, связанную с раком, до уровня, аналогичного или более высокого по сравнению с

максимальной допустимой дозой морфина. Кроме того, активация пути BDNF/TrkB во многих исследованиях использовалась как модулятор различных типов боли, включая воспалительную боль (Matayoshi, S., J. Physiol. 2005, 569:685-95), невропатическую боль (Thompson, S.W., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96:7714-18) и хирургическую боль (Li, C.-Q. et al., Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11). Поскольку киназы TrkA и TrkB могут служить медиаторами NGF-обусловленных биологических реакций, то ингибиторы TrkA и/или других киназ Trk могут обеспечивать эффективное лечение хронических болевых состояний.

Недавно в литературе показано также, что сверхэкспрессия, активация, амплификация и/или мутация киназ Trk связаны со многими видами рака, включая нейробластому (Brodeur, G.M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216), рак яичников (Davidson, B., et al., Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259) и колоректальный рак (Bardelli, A., Science 2003, 300, 949). В доклинических моделях рака неселективные низкомолекулярные ингибиторы Trk A, B и C были эффективными для ингибирования роста опухоли и остановки метастаза опухоли (Nakagawara, A. (2001) Cancer Letters 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) Leukemia, 1-10; Pierottia, M.A. и Greco A., (2006) Cancer Letters 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. et al. Cancer Res (2008) 68:(2) 346-351).

Кроме того, показано, что ингибирование пути нейротрофин/Trk является эффективным для лечения доклинических моделей воспалительных заболеваний с антителами NGF или неселективными низкомолекулярными ингибиторами Trk A, B и C. Например, ингибирование пути нейротрофин/Trk изучали в доклинических моделях воспалительных заболеваний легких, включая астму (Freund-Michel, V; Frossard, N.; Pharmacology & Therapeutics (2008), 117(1), 52-76), интерстициального цистита (Hu Vivian Y; et. al. The Journal of Urology (2005), 173(3), 1016-21), воспалительных заболеваний кишечника, включая неспецифический язвенный колит и болезнь Крона (Di Mola, F. F, et. al., Gut (2000), 46(5), 670-678) и воспалительных кожных заболеваний, таких как атопический дерматит (Dou, Y.-C.; et. al. Archives of Dermatological Research (2006), 298 (1), 31-37), экзема и псориаз (Raychaudhuri, S.P., et al., J. Investigative Dermatology (2004), 122(3), 812-819).

Путь нейротрофин/Trk, в частности, BDNF/TrkB, также вовлечен в этиологию нейродегенеративных заболеваний, включая множественный склероз, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K., Frontiers in Neuroendocrinology (2006), 27(4), 404-414).

Предполагается также, что рецептор TrkA является ответственным за развитие заболевания в инфекционном заболевании паразитарной инфекции *Trypanosoma cruzi* (болезнь Шагаса) организме хозяина-человека (de Melo-Jorge, M. et al. Cell Host & Microbe (2007), 1(4), 251-261).

Ингибиторы Trk также могут найти применение при лечении заболеваний, связанных с дисбалансом регуляции костной реконструкции, таких как остеопороз, ревматоидный артрит и костные метастазы. Костные метастазы являются частым осложнением рака, возникающим у около 70% пациентов с распространенным раком груди или простаты и примерно у 15-30% пациентов с карциномой легких, ободочной кишки, желудка, мочевого пузыря, матки, прямой кишки, щитовидной железы или почек. Остеолитические метастазы могут вызывать острую боль, патологические трещины, угрожающую жизни гиперкальцемию, компрессию спинного мозга и другие синдромы сдавливания нервов. По этим причинам костный метастаз является серьезным и дорогостоящим осложнением рака. Поэтому агенты, которые могут вызывать апоптоз разрастающихся остеобластов, являются очень полезными. Экспрессия рецепторов TrkA и TrkC наблюдалась в областях

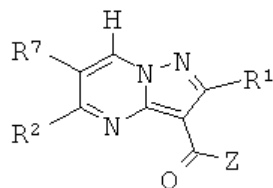
формирования костей в моделях перелома костей на мышцах (K.Asaumi, et al., Bone (2000) 26(6) 625-633). Кроме того, наблюдалась локализация NGF практически во всех костно-образующих клетках (K.Asaumi, et al.). Недавно было показано, что ингибитор пан-Trk ингибирует сигналинг тирозина, активированный нейротрофинами, связанными со всеми тремя Trk рецепторами в остеобластах hFOB человека (J.Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). Эти данные подтверждают логическое обоснование применения ингибиторов Trk для лечения заболеваний реконструкции костей, таких как костные метастазы у пациентов с раком.

Известно, что для лечения боли или рака пригодны несколько классов низкомолекулярных ингибиторов Trk киназ (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3), 305-319).

Известны соединения пиразоло[1,5-а]пиримидина. Например, в публикации заявки на Международный патент WO 2004/089415 описаны некоторые соединения пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида, имеющие фенильные, тиенильные или фурильные группы в 5-положении, которые являются ингибиторами 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 1, пригодными в комплексных терапиях.

В публикации заявки на Международный патент № EP 1948633A2 описаны 5-фенил-7-гидрокси-замещенные соединения пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида в качестве модуляторов казеин-киназы II для лечения рака.

В публикации PCT WO 2010/051549 описаны пиразолопиримидиновые соединения, имеющие общую структуру:



указанные как ингибиторы киназ Jak.

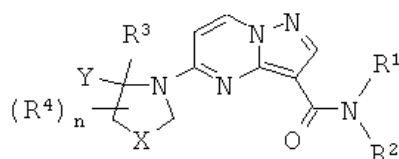
В настоящее время обнаружено, что определенные пиразоло[1,5-а]пиримидиновые соединения, несущие арил-замещенную или гетероарил-замещенную гетероциклическую группу в 5-положении и группу, имеющую формулу $C(=O)NR^1R^2$ в 3-положении, где R^1 и R^2 являются такими, как определено в настоящем документе, ингибиторами Trk киназ, в частности, ингибиторами TrkA и/или TrkB, и/или TrkC, и являются полезными для лечения нарушений и заболеваний, таких как рак и боль, включая хроническую и острую боль. Некоторые соединения, которые являются ингибиторами TrkA и/или TrkB, могут быть полезными для лечения множества типов боли, включая воспалительную боль, невропатическую боль и боль, связанную с раком, хирургическим вмешательством и переломом костей. Кроме того, соединения настоящего изобретения могут быть полезны для лечения рака, воспалений, нейродегенеративных заболеваний и некоторых инфекционных заболеваний.

Кроме того, показано, что соединения настоящего изобретения являются селективными в отношении семейства киназ Trk по сравнению с близко родственными киназами. В частности, соединения настоящего изобретения более селективны для ингибирования активности киназы TrkA по сравнению с ингибированием активности одного или более членов семейства киназ Jak (Jak1, Jak2, Jak3 и Tyk2). Постулировано или показано, что ингибирование киназ семейства Jak приводит к нескольким нежелательным побочным эффектам, включая истощение клеток CD8 T и NK (что может приводить к потере контроля над опухолью и увеличению инфекций), повышенное

содержание холестерина, нейтропению, тромбоцитопению, пониженное содержание ретикулоцитов (приводящее к анемии) и подавление деятельности костного мозга (Igaz P. et al., *Inflamm. Res.*, 2001, 50:435-441; O'Shea J.J., *Immunity*, 1997, 7:1-11; Ihle J.N. et al., *Cane. J. Sci. Am.*, 1998, 4 suppl 1 S84-91; Gupta P. et al., *J. Clin. Pharm.* 2009; Kremer J.M. et al., *Arth. & Rheum.*, 2009, 60:1895-1905 и van Gurp E., et al., *Am. J. Transpl.*, 2008, 8:1711-18). Следовательно, соединения настоящего изобретения могут быть более уместными в качестве терапевтических средств благодаря их способности ингибировать киназы семейства Trk более предпочтительно по сравнению с близко родственными киназами, такими как киназы семейства Jak, и вследствие этого можно избежать нежелательных побочных эффектов у млекопитающих, проходящих лечение соединениями настоящего изобретения.

Раскрытие изобретения

Таким образом, в одном варианте воплощения настоящего изобретения представлено соединение общей формулы I:



I

или его соль, где:

R¹ является H или (1-6C алкилом);

R² является H, (1-6C)алкилом, -(1-6C)фторалкилом, -(1-6C)дифторалкилом, -(1-6C)трифторалкилом, -(1-6C)хлоралкилом, -(2-6C)хлорфторалкилом, -(2-6C)дифторхлоралкилом, -(2-6C)хлоргидроксиалкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом, -(2-6C)дигидроксиалкилом, -(1-6C алкил)CN, -(1-6C алкил)SO₂NH₂, -(1-6C алкил)NHSO₂(1-3C алкилом), -(1-6C алкил)NH₂, -(1-6C алкил)NH(1-4C алкилом), -(1-6C алкил)N(1-4C алкил) 2, -(1-6C алкил)NHC(=O)O(1-4C алкилом), -(1-6C алкил)гетCус¹, -(1-6C алкил)гетAr¹, гетAr², гетCус², -O(1-6C алкилом), который необязательно замещен галогеном, OH или (1-4C)алкокси, -O(3-6C циклоалкилом), Cус¹, -(1-6C алкил)(3-6C циклоалкилом), -(1-6C алкил)(1-4C алкокси), -(1-6C гидроксиалкил)(1-4C алкокси), мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным (1-6C)гидроксиалкилом, или мостиковым 7-8-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота;

или NR¹R² образует 4-6-членное азициклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителей, независимо выбранных из (1-6C)алкила, OH, CO₂H, (1-3C алкил)CO₂H, -O(1-6C алкила) и (1-6C)гидроксиалкила;

гетCус¹ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCус¹ необязательно замещен оксо, OH, галогеном или (1-6C)алкилом;

гетCус² является 6-членным углерод-связанным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCус² является необязательно замещенным F, SO₂NH₂, SO₂(1-3C алкилом) или галогеном;

гетAr¹ является 5-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенным (1-4C) алкилом;

гетAr² является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещенным одним или более заместителей, независимо выбранных из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена и OH;

Сус¹ является 3-6-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителей, независимо выбранных из -(1-4C алкил), -ОН, -ОМе, -CO₂H, -(1-4C алкил)ОН, галогена и CF₃;

Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителей, независимо выбранных из галогена, (1-4C)алкокси, -CF₃ -CHF₂, -O(1-4C алкил)гетСус³, -(1-4C алкил)гетСус³, -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила) и -O(3-6C дигидроксиалкила), или (ii) 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителей, независимо выбранных из галогена, -O(1-4C алкила), (1-4C)алкила и NH₂, или (iii) пирид-2-он-3-ильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителей, независимо выбранных из галогена и (1-4C)алкила;

гетСус³ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенным (1-6C) алкилом;

X отсутствует или является -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- или -CH₂NR^d-;

R^d является H или -(1-4C алкилом);

R³ является H или -(1-4C алкилом);

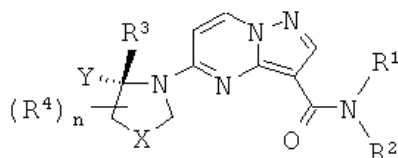
каждый из R⁴ независимо выбран из галогена, -(1-4C)алкила, -ОН, -(1-4C)алкокси, -NH₂, -NH(1-4C алкила) и -CH₂ОН; и

n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В одном варианте формулы I X выбран из любого из выше описанных значений, кроме отсутствующего.

В одном варианте формулы I X является CH₂.

Соединения формулы I включают соединения общей формулы Ia:



I a

или их соли, где:

R¹ является H или (1-6C алкилом);

R² является H, (1-6C)алкилом, -(1-6C)фторалкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом, -(2-6C) дигидроксиалкилом, -(1-6C алкил)CN, -(1-6C алкил)SO₂NH₂, -(1-6C алкил)NHSO₂(1-3C алкилом), -(1-6C алкил)NH₂, -(1-6C алкил)NH(1-4C алкилом), -(1-6C алкил)N(1-4C

алкил)₂, -(1-6C алкил)гетСус¹, -(1-6C алкил)гетАг¹, гетАг², гетСус², -O(1-6C алкилом),
 -O(3-6C циклоалкилом), Сус¹, или мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом,
 или NR¹R² образует 4-6-членное азициклическое кольцо, необязательно замещенное
 5 одним или более заместителей, независимо выбранных из (1-6C)алкила, ОН, СО₂Н и
 (1-3C алкил)СО₂Н;

гетСус¹ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых
 гетероатома, независимо выбранных из N и О, где гетСус¹ необязательно замещен
 10 оксо-группой;

гетСус² является 6-членным углерод-связанным гетероциклическим кольцом,
 имеющим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и О, где гетСус² является
 необязательно замещенным F, SO₂NH₂ или SO₂(1-3C алкилом);

15 гетАг¹ является 5-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых
 гетероатома, независимо выбранных из N и О, и необязательно замещенным (1-4C)
 алкилом;

гетАг² является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых
 20 атома азота, и необязательно замещенным одним или более заместителей, независимо
 выбранных из (1-4C)алкила;

Сус¹ является 3-6-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным
 одним или более заместителей, независимо выбранных из -(1-4C алкила), -ОН, -ОМе,
 -СО₂Н и -(1-4C алкил)ОН;

25 Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями,
 независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, -CF₃ -CHF₂, -O(1-4C алкил)гетСус³
 и -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила), или (ii) 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим
 кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо
 30 необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из
 галогена, -O(1-4C алкила) и (1-4C)алкила;

гетСус³ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых
 гетероатома, независимо выбранных из N и О;

35 X отсутствует или является -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- или -CH₂NR^d-;

R^d является Н или -(1-4C алкилом);

R³ является Н или -(1-4C алкилом);

каждый из R⁴ независимо выбран из галогена, -(1-4C)алкила, -ОН, -(1-4C)алкокси,
 40 -NH₂, -NH(1-4C алкила) и -CH₂ОН; и

n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В одном варианте формулы Ia X выбран из любого из выше описанных значений,
 кроме отсутствующего.

В одном варианте формулы Ia X является CH₂.

45 В некоторых вариантах формулы I R¹ является водородом.

В некоторых вариантах формулы I R¹ является -(1-6C)алкилом. Примеры включают
 метил, этил, пропил и изопропил. Конкретным примером является метил.

В некоторых вариантах формулы I R^2 является Н или -(1-6С)алкилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения оба R^2 и R^1 являются водородом. В одном варианте
5 воплощения изобретения R^2 является водородом, а R^1 является -(1-6С алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 выбран из -(1-6С)алкила, -(1-6С)фторалкила, -(1-6С)дифторалкила, -(1-6С)трифторалкила, -(1-6С)хлоралкила, -(2-6С)хлорфторалкила, -(2-6С)хлоргидроксialкила, -(1-6С алкил)СН, -(1-6С алкил)SO₂NH₂,
10 и -(1-6С алкил)NHSO₂(1-3С алкила).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)алкилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 выбран из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила и трет-бутила. Конкретные примеры включают метил,
15 этил, изопропил и трет-бутил. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)алкилом, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)алкилом, и R^1 является (1-6С алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 выбран из -(1-6С)фторалкила, -(1-6С)дифторалкила, -(1-6С)трифторалкила, -(1-6С)хлоралкила, -(2-6С)хлорфторалкила, -(2-6С)хлоргидроксialкила, -(1-6С алкил)СN, -(1-6С алкил)SO₂NH₂, и -(1-6С алкил)NHSO₂(1-3С алкила).
20

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 выбран из -(1-6С)фторалкила, -(1-6С алкил)СН -(1-6С алкил)SO₂NH₂, и -(1-6С алкил)NHSO₂(1-3С алкила).
25

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)фторалкилом. Конкретным примером является -C(CH₃)₂CH₂F. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)фторалкилом, а R^1 является водородом. В одном
30 варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)фторалкилом, а R^1 является (1-6С алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)дифторалкилом. Примеры включают -CHF₂ и -CH₂CHF₂. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)дифторалкилом, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)дифторалкилом, а R^1 является (1-6С алкилом).
35

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)трифторалкилом. Примеры включают CF₃, CH₂CF₃ и CH(CH₃)CF₃. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)трифторалкилом, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)трифторалкилом, а R^1 является (1-6С алкилом).
40

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)хлоралкилом. Примеры включают CH₂CH₂Cl. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)хлоралкилом, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С)хлоралкилом, и R^1 является (1-6С алкилом).
45

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6C) хлорфторалкилом. Примеры включают $\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{Cl}$. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6C)хлорфторалкилом, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6C)хлорфторалкилом, а R^1 является (1-6C алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6C) дифторхлоралкилом. Примеры включают $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. В одном варианте R^2 является -(1-6C)дифторхлоралкилом, а R^1 является H. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6C)дифторхлоралкилом, а R^1 является (1-6C алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(2-6C) хлоргидроксиалкилом. Примеры включают $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Cl}$. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(2-6C)хлоргидроксиалкилом, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(2-6C) хлоргидроксиалкилом, а R^1 является (1-6C алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 выбран из метила, этила, пропила, изопропила, изобутила, трет-бутила, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CHFCH}_2\text{Cl}$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 выбран из метила, этила, пропила, изопропила, $-\text{CF}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6C)гидроксиалкилом или -(2-6C)дигидроксиалкилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6C)гидроксиалкилом. Примеры включают $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Конкретным примером является $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6C) гидроксиалкилом, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6C)гидроксиалкилом, а R^1 является (1-6C алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(2-6C) дигидроксиалкилом. Примеры включают $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ и $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CHONCH}_3)$. Конкретные примеры включают $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(2-6C)дигидроксиалкилом и R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(2-6C)дигидроксиалкилом, а R^1 является (1-6C алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6C алкил)CN. Конкретные примеры включают $-\text{CH}_2\text{CN}$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}$. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6C алкил)CN, а R^1 является водородом. В одном варианте

R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{CN}$, а R^1 является $(1-6\text{C алкилом})$.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{SO}_2\text{NH}_2$. Конкретным примером является $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{SO}_2\text{NH}_2$, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{SO}_2\text{NH}_2$, а R^1 является $(1-6\text{C алкилом})$.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{NHSO}_2$ $(1-3\text{C алкилом})$. Конкретные примеры включают $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{NHSO}_2(1-3\text{C алкилом})$, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{NHSO}_2(1-3\text{C алкилом})$, а R^1 является $(1-6\text{C алкилом})$.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 выбран из $-(1-6\text{C алкил})\text{NH}_2$, $-(1-6\text{C алкил})\text{NH}(1-4\text{C алкила})$ и $-(1-6\text{C алкил})\text{N}(1-4\text{C алкил})_2$.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{NH}_2$. Примеры включают $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. Конкретным примером является $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{NH}_2$, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{NH}_2$, а R^1 является $(1-6\text{C алкилом})$.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{NH}(1-4\text{C алкилом})$. Примеры включают группы, имеющие формулу $-(1-4\text{C алкил})\text{NHCH}_3$. Конкретным примером является $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{NH}(1-4\text{C алкилом})$, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{NH}(1-4\text{C алкилом})$, а R^1 является $(1-6\text{C алкилом})$.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является группой формулы $-(1-6\text{C алкил})\text{N}(1-4\text{C алкил})_2$. Примеры включают группы, имеющие формулу $-(1-4\text{C алкил})\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Особое значение имеет $-(1-6\text{C алкил})\text{NMe}_2$. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является группой формулы $-(1-6\text{C алкил})\text{N}(1-4\text{C алкил})_2$, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является группой формулы $-(1-6\text{C алкил})\text{N}(1-4\text{C алкил})_2$, а R^1 является $(1-6\text{C алкилом})$.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C алкилом})$. Примеры включают $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C алкилом})$, и R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{C алкилом})$.

алкил)NHC(=O)O(1-4C алкилом), а R^1 является (1-6C алкилом).

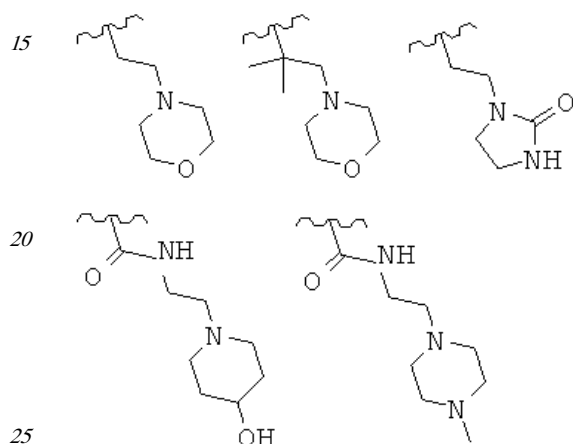
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 выбран из -(1-6C алкил)гетСус¹ и -(1-6C алкил)гетАг¹.

5 В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6C алкил)гетСус¹.

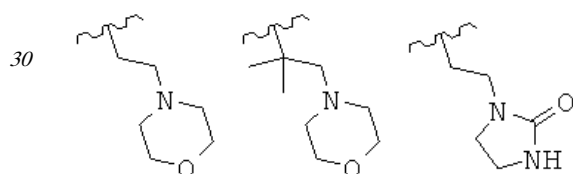
Примеры гетСус¹ колец включают морфолинил, пиперидинил, пиперазинил и имидазолидинил, каждый из которых необязательно замещен заместителем, выбранным из оксо, ОН, галогена и (1-6C)алкила. В некоторых вариантах воплощения изобретения

10 гетСус¹ является морфолинилом, пиперидинилом, пиперазинилом или имидазолидин-2-оном, необязательно замещенным ОН, галогеном или (1-6C)алкилом. Примеры -(1-6C)алкильной группы включают метилен, этилен, диметилэтилен и т.п.

Примеры R^2 , представленного -(1-6C алкил)гетСус¹, включают структуры:



В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 , представленный -(1-6C алкил)гетСус¹, включает структуры:

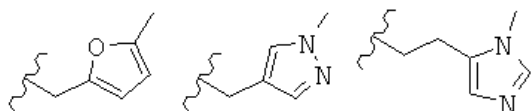


35 В некоторых вариантах воплощения изобретения гетСус¹ является морфолинилом или имидазолидин-2-оном.

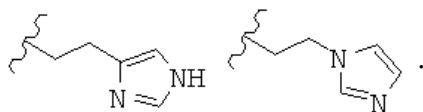
В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6C алкил)гетСус¹, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6C алкил)гетСус¹, а R^1 является (1-6C алкилом).

40 В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6C алкил)гетАг¹.

Примеры гетАг¹ включают фуранильные, пиразолильные и имидазолильные кольца, которые необязательно замещены -(1-4C алкилом), например, метилом. Примеры -(1-6C)алкильной группы включают метилен, этилен, диметилметилен и т.п. Примеры R^2 ,
45 представленного -(1-6C алкил)гетАг¹, включают структуры:

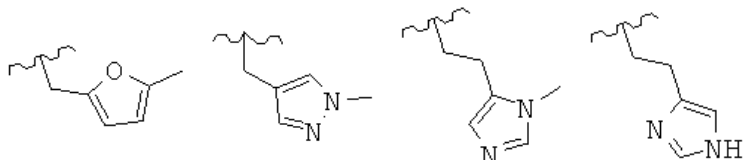


5



Конкретные значения R^2 , представленные $-(1-6\text{С алкил})\text{гетAr}^1$, включают структуры:

10



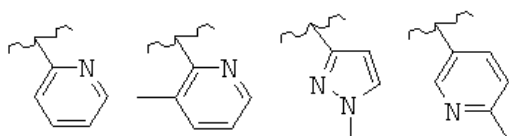
15

В одном варианте воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{С алкил})\text{гетAr}^1$, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является $-(1-6\text{С алкил})\text{гетAr}^1$, а R^1 является $(1-6\text{С алкилом})$.

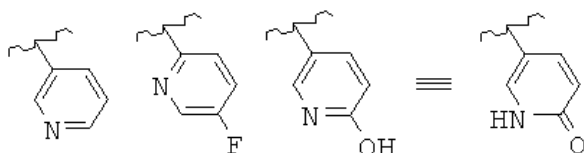
20

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является гетAr^2 . Примеры гетAr^2 включают пиридинильные, пиразолильные и имидазолильные кольца, необязательно замещенные одним или более заместителями, независимо выбранными из $(1-4\text{С})\text{алкила}$, $(3-6\text{С})\text{циклоалкила}$, галогена и ОН. Конкретные примеры заместителей гетAr^2 включают метил, этил, изопропил, циклопропил, фтор и гидроксиль. Конкретные примеры гетAr^2 включают структуры:

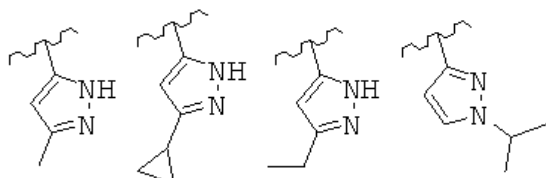
25



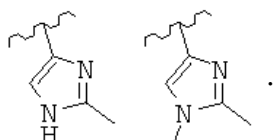
30



35

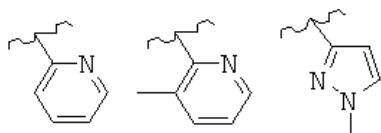


40



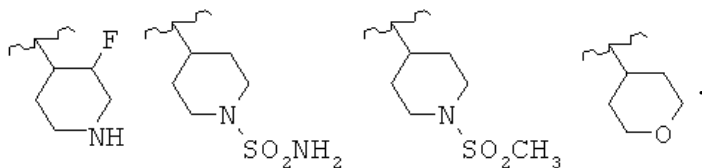
45

В некоторых вариантах воплощения изобретения гетAr^2 является пиридинильным или пиразолильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из $-(1-4\text{С})\text{алкила}$, например, одной или более метильных групп, например, 1 или 2 метильных групп. Конкретные примеры гетAr^2 включают структуры:



В одном варианте воплощения изобретения R^2 является гетАр², а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является гетАр², а R^1 является -(1-6C алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является гетСус². Примеры гетСус² включают пиперидинильные и тетрагидропиранильные кольца, необязательно замещенные F, SO₂NH₂ или SO₂(1-3C алкилом). Конкретные примеры R^2 , представленного гетСус², включают структуры:



В одном варианте воплощения изобретения R^2 является гетСус², а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является гетСус², а R^1 является -(1-6C алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -O(1-6C алкилом), который необязательно замещен галогеном, OH или (1-4C)алкокси. Примеры включают -OMe, -OEt, -OCH₂CH₂OC(CH₃)₃, -OCH₂CH₂Br, -OCH₂CH₂Cl и -OCH₂CH₂OH. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -O(1-6C алкилом), который необязательно замещен галогеном, OH или (1-4C)алкокси, а R^1 является водородом. В одном варианте R^2 является -O(1-6C алкилом), который необязательно замещен галогеном, OH или (1-4C)алкокси, а R^1 является (1-6C алкилом).

В некоторых вариантах R^2 является -O(1-6C алкилом). Конкретные примеры включают OMe и OEt.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -O(3-6C циклоалкилом). Конкретным примером является циклопропокси. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -O(3-6C циклоалкилом), а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -O(3-6C циклоалкилом), а R^1 является (1-6C алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -O(1-6C алкилом) или -O(3-6C циклоалкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является Сус¹ или мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом.

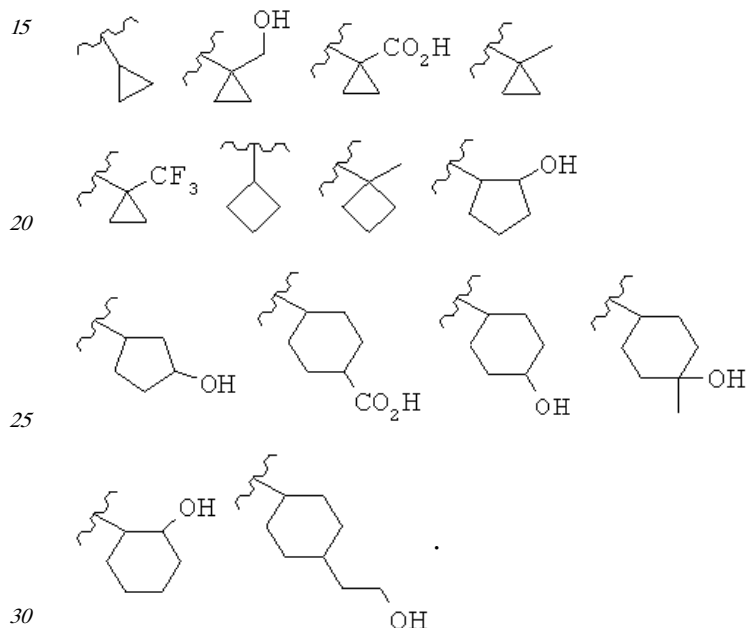
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является Сус¹, где Сус¹ является 3-6-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -OH, -OMe, -CO₂H, -(1-4C

алкил)ОН, галогена и CF_3 . В одном варианте воплощения изобретения Cus^1 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, -ОН, -ОМе, - CO_2H , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и CF_3 . В некоторых вариантах

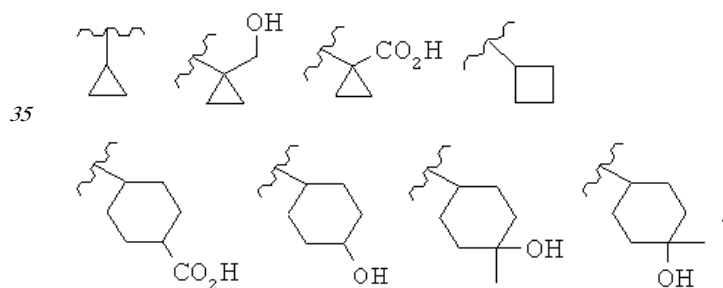
5 воплощения изобретения R^2 является Cus^1 , где циклоалкильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4С алкила), -ОН, -ОМе, - CO_2H и -(1-4С алкил)ОН, например, одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, -ОН, - CH_2OH и - CO_2H . В одном варианте

10 воплощения изобретения Cus^1 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, -ОН, - CH_2OH и - CO_2H . В одном варианте

воплощения изобретения Cus^1 необязательно замещен одним или двумя из указанных заместителей. Примеры R^2 , представленного Cus^2 , включают структуры:



Конкретные примеры R^2 , представленного Cus^2 , включают структуры:

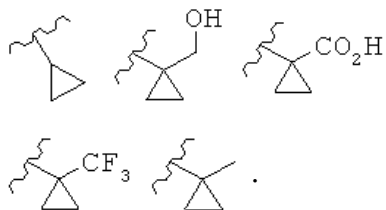


В одном варианте формулы I Cus^1 является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4С алкила), -ОН, -ОМе, - CO_2H , -(1-4С алкил)ОН, галогена и CF_3 .

В одном варианте формулы I Cus^1 является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4С алкила), -ОН, -ОМе, - CO_2H и -(1-4С алкил)ОН.

В одном варианте воплощения изобретения R^2 является циклопропил.

В одном варианте воплощения изобретения R^2 выбран из структур:



В одном варианте воплощения изобретения R^2 является Cuc^1 , а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является Cuc^1 , а R^1 является -(1-6C алкилом).

В одном варианте воплощения изобретения R^2 является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -ОН, -ОМе, -CO₂H, -(1-4C алкил)ОН, галогена и CF₃.

В одном варианте воплощения изобретения R^2 является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -ОН, -ОМе, -CO₂H и -(1-4C алкил)ОН.

В одном варианте воплощения изобретения R^2 является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, -CO₂H и CH₂ОН.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является циклопропилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -ОН, -ОМе, -CO₂H, -(1-4C алкил)ОН, галогена и CF₃;

В одном варианте воплощения изобретения R^2 является циклопропилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, -CO₂H и CH₂ОН.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является циклобутилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -ОН, -ОМе, -CO₂H, -(1-4C алкил)ОН, галогена и CF₃. В некоторых

вариантах воплощения изобретения R^2 является циклобутилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, -ОН, -ОМе, -CO₂H, CH₂ОН, CH₂CH₂ОН и CF₃.

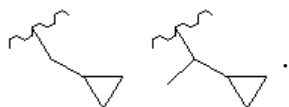
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является цикlopентилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -ОН, -ОМе, -CO₂H, -(1-4C алкил)ОН, галогена и CF₃. В некоторых

вариантах воплощения изобретения R^2 является цикlopентилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, -ОН, -ОМе, -CO₂H, CH₂ОН, CH₂CH₂ОН и CF₃.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является циклогексилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -ОН, -ОМе, -CO₂H, -(1-4C алкил)ОН, галогена и CF₃. В некоторых

вариантах воплощения изобретения R^2 является циклогексил, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, -ОН, -ОМе, -CO₂H, CH₂ОН, CH₂CH₂ОН и CF₃.

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6С алкил)(3-6С циклоалкилом). Примеры (1-6С алкильной) группы включают метил, этил, пропил и бутил. Примеры циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. В одном варианте воплощения изобретения циклоалкильной группой является циклопропил. Конкретные примеры включают структуры:

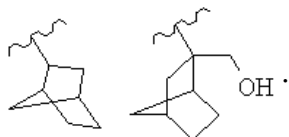


В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С алкил)(3-6С циклоалкилом), а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С алкил)(3-6С циклоалкилом), а R^1 является (1-6С алкилом).

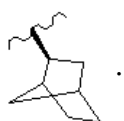
В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6С алкил)(1-4С алкокси). Примеры включают CH₂CH₂OCH₃ и CH(CH₃)CH₂OCH₃. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С алкил)(1-4С алкокси), а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С алкил)(1-4С алкокси), а R^1 является (1-6С алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является -(1-6С гидроксиалкил)(1-4С алкокси). Примеры включают -CH₂CH(ОН)CH₂OCH₃. В одном варианте R^2 является -(1-6С гидроксиалкил)(1-4С алкокси), а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является -(1-6С гидроксиалкил)(1-4С алкокси), а R^1 является (1-6С алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным (1-6С) гидроксиалкилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным гидроксиметилом. Примеры R^2 включают структуры:



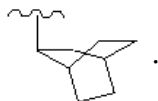
Конкретным примером или R^2 является структура:



В одном варианте воплощения изобретения R^2 является мостиковым 7-членным

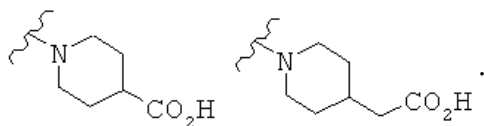
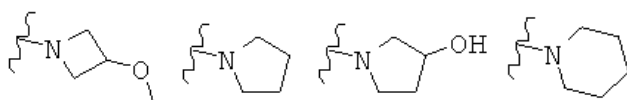
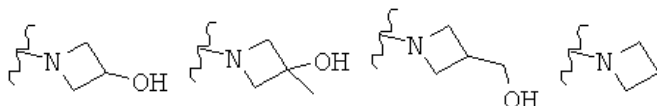
циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным (1-6С)гидроксиалкилом, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом, а R^1 является (1-6С алкилом).

В некоторых вариантах воплощения изобретения R^2 является мостиковым 7-8-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота. Конкретным примером является структура:



В одном варианте воплощения изобретения R^2 является мостиковым 7-8-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота, а R^1 является водородом. В одном варианте воплощения изобретения R^2 является мостиковым 7-8-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота, а R^1 является (1-6С алкилом).

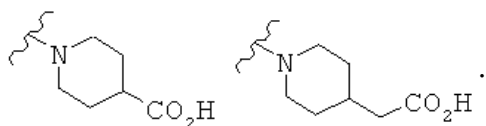
В некоторых вариантах воплощения изобретения NR^1R^2 образует 4-6-членное азициклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-6С)алкила, OH , CO_2H , (1-3С алкил) CO_2H , $-O(1-6С$ алкила) и (1-6С)гидроксиалкила. Примеры включают 4-6 членные азициклические кольца, необязательно замещенные одной или более групп, независимо выбранных из метила, OH , $-C(=O)OH$, $-CH_2COOH$, OMe и $-CH_2OH$. В некоторых вариантах воплощения изобретения азициклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя из указанных заместителей. Конкретные примеры включают структуры:



В некоторых вариантах воплощения изобретения NR^1R^2 образует 4-6-членное азициклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителей, независимо выбранных из (1-6С)алкила, $-OH$, $-CO_2H$ и (1-3С алкил) CO_2H . Примеры включают 4-6 членные азициклические кольца, необязательно замещенные одной или более групп, независимо выбранных из метила, OH , $-C(=O)OH$ и $-CH_2COOH$.

Конкретные примеры включают структуры:





Соединения формулы I также включают соединения, где:

R^1 является H или -(1-6C алкилом);

R^2 является H, (1-6C)алкилом, -(1-6C)фторалкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом, -(2-6C)дигидроксиалкилом, -(1-6C алкил)CN, -(1-6C алкил)SO₂NH₂, -(1-6C алкил)NHSO₂(1-3C алкилом), -(1-6C алкил)NH₂, -(1-6C алкил)NH(1-4C алкилом), -(1-6C алкил)N(1-4C алкил)₂, -(1-6C алкил)гетCус¹, -(1-6C алкил)гетAg¹, гетAg², -O(1-6C алкилом), -O(3-6C циклоалкилом), или 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -OH, OMe, -CO₂H и -(1-4C алкил)OH;

или NR¹R² образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, -OH, -CO₂H и (1-3C алкил)CO₂H;

и X, Y, R³, R⁴ и n являются такими, как определено для формулы I.

Соединения формулы I также включают соединения, где:

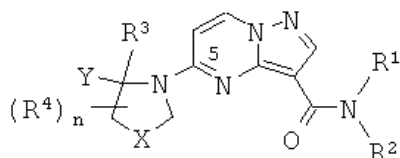
R^1 является H или -(1-6C алкилом);

R^2 является H, (1-6C)алкилом, -(1-6C)фторалкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом, -(2-6C)дигидроксиалкилом, -(1-6C алкил)CN, -(1-6C алкил)SO₂NH₂, -(1-6C алкил)NHSO₂(1-3C алкилом), -(1-6C алкил)NH₂, -(1-6C алкил)NH(1-4C алкилом), -(1-6C алкил)N(1-4C алкил)₂, -(1-6C алкил)гетCус¹, -(1-6C алкил)гетAg¹, гетAg², гетCус², -O(1-6C алкилом), -O(3-6C циклоалкилом), или мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом,

или NR¹R² образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, -OH, -CO₂H и (1-3C алкил)CO₂H; и

и X, Y, R³, R⁴ и n являются такими, как определено для формулы I.

Ссылаясь на заместители в кольце в 5-положении структуры формулы I, где 5-положение определяется следующим образом:



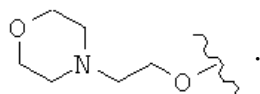
в одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, -CF₃ -CHF₂, -O(1-4C алкил)гетCус³, -(1-4C алкил)гетCус³, -O(1-4C алкил) O(1-3C алкила) и -O(3-6C дигидроксиалкила).

В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или двумя из указанных заместителей. В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более

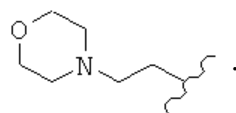
заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4С)алкокси, -О(1-4С алкил)гетСус³, -(1-4С алкил)гетСус³, -О(1-4С алкил)О(1-3С алкила) и -О(3-6С дигидроксиалкила). В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или двумя из указанных заместителей.

В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -OMe, -CF₃, -CHF₂, морфолинилэтокс, морфолинилэтила, -OCH₂CH₂OMe, 2,3-дигидроксипропокс и 2,2-диметил-1,3-диоксоланила. В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или двумя из указанных заместителей.

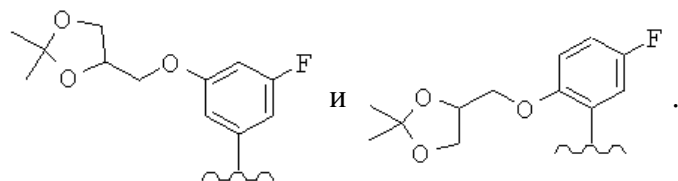
Термин «морфолинилэтокс», используемый в настоящем документе, относится к морфолинильному кольцу, замещенному по атому азота этокси-группой, и может быть представлен структурой:



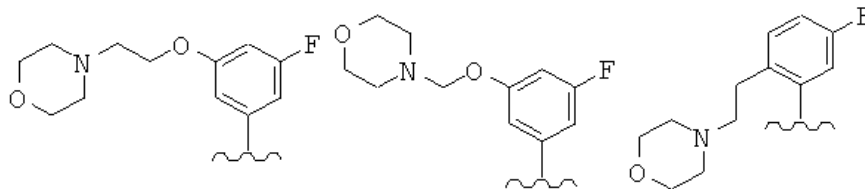
Термин «морфолинилэтил», используемый в настоящем документе, относится к морфолинильному кольцу, замещенному по атому азота этильной группой, и может быть представлен структурой:



Примеры Y включают фенил, 3-фторфенил, 2,5-дифторфенил, 2-хлор-5-фторфенил, 2-метоксифенил, 2-метокси-5-фторфенил, 2-трифторметил-5-фторфенил, 2-дифторметил-5-фторфенил, 3-хлор-5-фторфенил, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтокс)фенил, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтил)фенил, 5-фтор-2-(2-морфолинилэтил)фенил, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенил, 5-фтор-2-метоксиэтоксифенил, 3-фтор-5-(2,3-дигидроксипропокс)фенил, 2-(2,3-дигидроксипропокс)-5-фторфенил,



Термины «3-фтор-5-(2-морфолинилэтокс)фенил», «3-фтор-5-(2-морфолинилэтил)фенил» и «5-фтор-2-(2-морфолинилэтил)фенил» могут быть представлены структурами:



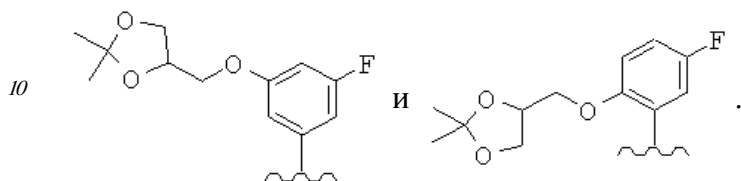
соответственно.

В одном варианте воплощения изобретения Y является фторфенилом, необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из -О(1-4С алкил)гетСус³, -(1-4С алкил)гетСус³, -О(1-4С алкил)О(1-3С алкила) и -О(3-6С дигидроксиалкила).

В одном варианте воплощения изобретения Y является фторфенилом, замещенным

одним заместителем, выбранным из морфолинилэтоксид, морфолинилэтила, -OCH₂CH₂OMe, 2,3-дигидроксипропоксид и 2,2-диметил-1,3-диоксоланила.

В одном варианте воплощения изобретения Y выбран из 3-фтор-5-(2-морфолинилэтоксид)фенила, 5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксид)фенила, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенила, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтил)фенила, 5-фтор-2-(2-морфолинилэтил)фенила, 3-фтор-5-(2,3-дигидроксипропоксид)фенила, 2-(2,3-дигидроксипропоксид)-5-фторфенила,



В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранных из галогена, (1-4C)алкоксид, -CF₃, -CHF₂, -O(1-4C алкил)гетCус³ и -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила).

В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -OMe, -CF₃, -CHF₂, морфолинилэтоксид и -OCH₂CH₂OMe. В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или двумя из указанных заместителей. Конкретные значения для Y включают фенил, 3-фторфенил, 2,5-дифторфенил, 2-хлор-5-фторфенил, 2-метоксифенил, 2-метокси-5-фторфенил, 2-трифторметил-5-фторфенил, 2-дифторметил-5-фторфенил, 3-хлор-5-фторфенил, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтоксид)фенил, 5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксид)фенил, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенил и 5-фтор-2-метоксиэтоксифенил.

В одном варианте воплощения изобретения Y является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранных из галогена, -O(1-4C алкила), (1-4C)алкила и NH₂. Примеры включают пиридинные и тиенильные группы, необязательно замещенные одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила), (1-4C)алкила и NH₂.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является пиридилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, метокси, метила, этила и амина.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является пирид-2-илом, пирид-3-илом, 5-фторпирид-3-илом, 2-метокси-5-фторпирид-3-илом, 2-хлор-5-фторпирид-3-илом, 2-метил-5-фторпирид-3-илом, 2-этил-5-фторпирид-3-илом или 2-амино-5-фторпирид-3-илом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является пиридилом, замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкила и амина.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является пиридилом, замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-4C)алкила.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является пиридилом, замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, хлора, метила и этила.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является пиридилом, замещенным

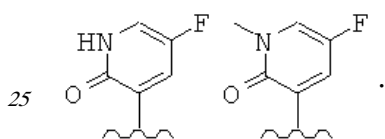
одним или более заместителями, независимо выбранными из F, метила и этила.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является 5-фторпирид-3-илом, 2-метил-5-фторпирид-3-илом или 2-этил-5-фторпирид-3-илом.

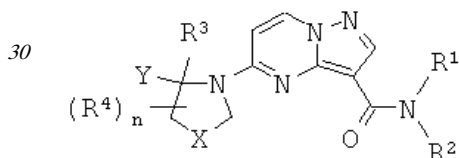
В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является 5-фторпирид-3-илом.

В одном варианте воплощения изобретения Y является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила) и (1-4C)алкила. Примеры включают пиридинные и тиенильные группы, необязательно замещенные одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила) и (1-4C) алкила, например, одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, метокси и метила. Конкретные значения для Y включают пирид-2-ил, пирид-3-ил, 5-фторпирид-3-ил, 2-метокси-5-фторпирид-3-ил и 2-метил-5-фторпирид-3-ил.

В одном варианте воплощения изобретения Y является пирид-2-он-3-ильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-4C)алкила. Примеры включают пирид-2-он-3-ильные кольца, необязательно замещенные одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора и метила. В некоторых вариантах воплощения изобретения пирид-2-он-3-ильное кольцо необязательно замещено одним или двумя из указанных заместителей. В одном варианте воплощения изобретения Y является 5-фторпиридин-2(1H)-оном, необязательно замещенным (1-4C)алкилом, например, метилом. Конкретные значения для Y включают структуры:



В одном варианте воплощения изобретения группа Y имеет абсолютную конфигурацию, представленную на фигуре Ia:



35

I

где R¹, R², R³, R⁴, X, Y и n являются такими, как определено в настоящем документе.

Со ссылкой на заместитель R³, в одном варианте воплощения изобретения R³ является H.

В одном варианте воплощения изобретения R³ является -(1-4C)алкилом, например, метилом, этилом, пропилом, изопропилом или бутилом. В одном варианте воплощения изобретения R³ является метилом.

Со ссылкой на заместитель R⁴, в одном варианте воплощения изобретения R⁴ является галогеном. Конкретными примерами являются фтор и хлор.

В одном варианте воплощения изобретения R⁴ является -(1-4C)алкилом, таким как метил, этил, пропил, изопропил или бутил. Конкретным примером является метил.

В одном варианте воплощения изобретения R⁴ является -ОН.

В одном варианте воплощения изобретения R^4 является (1-4C)алкокси, например, -OMe и -OEt.

В одном варианте воплощения изобретения R^4 является $-NH_2$.

В одном варианте воплощения изобретения R^4 является $-NH(1-4C \text{ алкилом})$, например, $-NHMe$, $-NHEt$, $-NHPr$, $-NHiPr$ или $-NHBu$. Конкретным примером является $-NHMe$.

В одном варианте воплощения изобретения R^4 является CH_2OH .

В одном варианте воплощения изобретения каждый R^4 независимо выбран из $-F$, $-Cl$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-Me$, $-CH_2OH$ и $-NHMe$.

В одном варианте воплощения изобретения n равен 0, 1, 2, 3 или 4. В одном варианте воплощения изобретения n равен 0, 1, 2 или 3. В одном варианте воплощения изобретения n равен 0, 1 или 2.

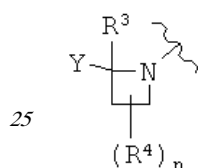
В одном варианте воплощения изобретения n равен 0.

В одном варианте воплощения изобретения n равен 1.

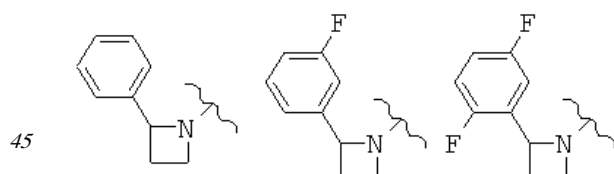
В одном варианте воплощения изобретения n равен 2.

Со ссылкой на гетероциклическое кольцо, напрямую присоединенное в 5-положении соединение формулы I, в некоторых вариантах воплощения изобретения X отсутствует или является $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

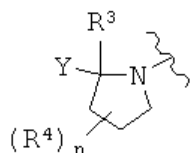
В одном варианте воплощения изобретения X отсутствует, так что гетероциклическое кольцо в 5-положении соединения формулы I имеет структуру:



где R^3 , R^4 , Y и n являются такими, как определено в настоящем документе. В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, $-CF_3$ и $-CHF_2$. В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, 3-фторфенилом и 2,5-дифторфенилом. В одном варианте воплощения изобретения Y является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителей, независимо выбранных из галогена, $-O(1-4C \text{ алкила})$ и (1-4C)алкила, например, одним или более атомов галогена. В одном варианте воплощения изобретения Y является пиридилом. В одном варианте воплощения изобретения R^3 является водородом. В другом варианте воплощения изобретения R^3 является метилом. В одном варианте воплощения изобретения n равен 0. Конкретные примеры кольца в 5-положении соединения формулы I, когда X отсутствует, включают структуры:

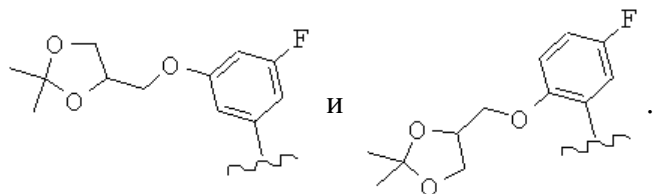


В одном варианте воплощения изобретения X является CH_2 , так что гетероциклическое кольцо в 5-положении соединения формулы I имеет структуру:



где R^3 , R^4 , Y и n являются такими, как определено в настоящем документе. В одном варианте воплощения изобретения X является CH_2 , R^3 , R^4 и n являются такими, как определено в настоящем документе, а Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -OMe, -CF₃, -CHF₂, морфолинилэтоксид, морфолинилэтила, -OCH₂CH₂OMe, 2,3-дигидроксипропоксид и 2,2-диметил-1,3-диоксоланила.

В одном варианте воплощения изобретения X является CH_2 , R^3 , R^4 и n являются такими, как определено в настоящем документе, а Y является фенилом, 3-фторфенилом, 2,5-дифторфенилом, 2-хлор-5-фторфенилом, 2-метоксифенилом, 2-метокси-5-фторфенилом, 2-трифторметил-5-фторфенилом, 2-дифторметил-5-фторфенилом, 3-хлор-5-фторфенилом, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтоксид)фенилом, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтил)фенилом, 5-фтор-2-(2-морфолинилэтил)фенилом, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенилом, 5-фтор-2-метоксиэтоксифенилом, 3-фтор-5-(2,3-дигидроксипропоксид)фенилом, 2-(2,3-дигидроксипропоксид)-5-фторфенилом,



В одном варианте воплощения изобретения X является CH_2 , R^3 , R^4 и n являются такими, как определено в настоящем документе, а Y является фторфенилом, замещенным одним заместителем, выбранным из морфолинилэтоксид, -OCH₂CH₂OMe, 2,3-дигидроксипропоксид и 2,2-диметил-1,3-диоксоланила.

В одном варианте воплощения изобретения X является CH_2 , Y и R^4 являются такими, как определено в настоящем документе, а R^3 является водородом. В другом варианте воплощения изобретения X является CH_2 , Y и R^4 являются такими, как определено в настоящем документе, а R^3 является метилом. В одном варианте воплощения изобретения каждый R^4 независимо выбран из F, Cl, Me, OH, OMe, -NH₂, NHMe, CH₂OH, CHF₂ и CF₃. В одном варианте воплощения изобретения n равен 0. В одном варианте воплощения изобретения n равен 1. В одном варианте воплощения изобретения n равен 2.

В одном варианте воплощения изобретения X является CH_2 , R^3 , R^4 и n являются такими, как определено в настоящем документе, а Y является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила), (1-4C)алкила и NH₂.

В одном варианте воплощения изобретения X является CH_2 , R^3 , R^4 и n являются такими, как определено в настоящем документе, а Y является пирид-2-илом, пирид-3-илом, 5-фторпирид-3-илом, 2-хлор-5-фторпирид-3-илом, 2-метил-5-фторпирид-3-илом или 2-этил-5-фторпирид-3-илом. В одном варианте воплощения изобретения R^3 является водородом. В другом варианте воплощения изобретения R^3 является метилом. В одном варианте воплощения изобретения каждый R^4 независимо выбран из F, Cl, Me, OH, OMe, $-\text{NH}_2$, NMe, CH_2OH , CHF_2 и CF_3 . В одном варианте воплощения изобретения n равен 0. В одном варианте воплощения изобретения n равен 1. В одном варианте воплощения изобретения n равен 2.

В одном варианте воплощения изобретения X является CH_2 , R^3 , R^4 и n являются такими, как определено в настоящем документе, а Y является пиридилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-4C)алкила.

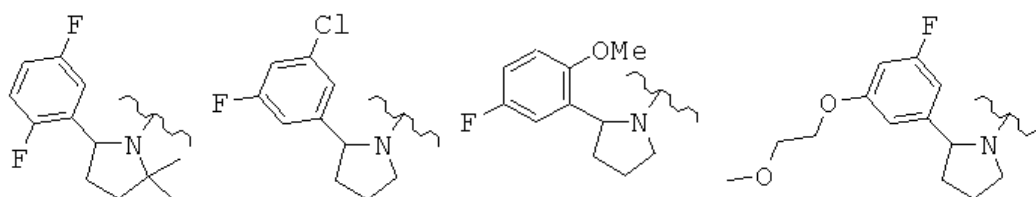
В одном варианте воплощения изобретения X является CH_2 , R^3 , R^4 и n являются такими, как определено в настоящем документе, а Y является пиридилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из фтора, метила и этила.

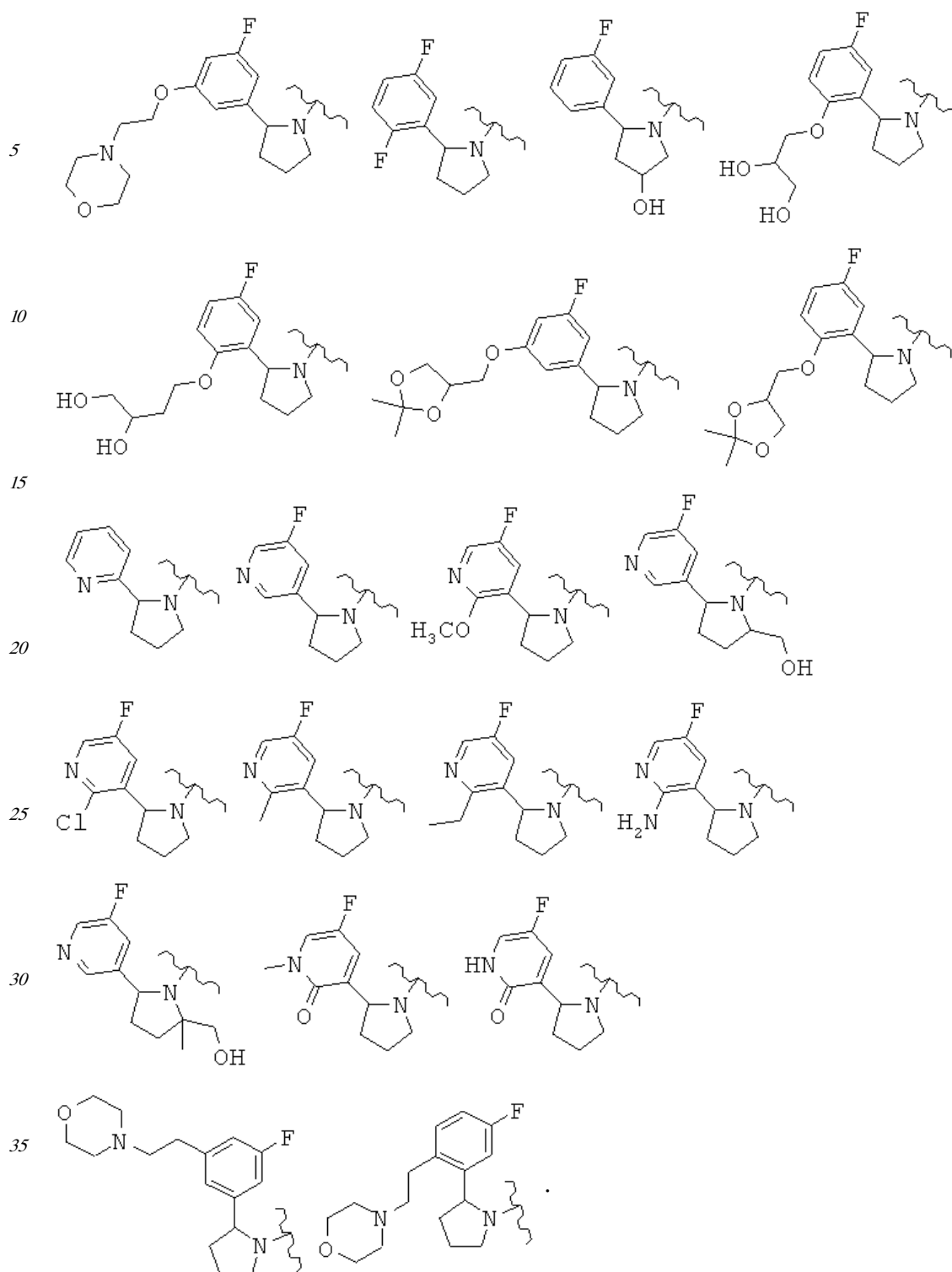
В одном варианте воплощения изобретения X является CH_2 , R^3 , R^4 и n являются такими, как определено в настоящем документе, а Y является 5-фторпирид-3-илом, 2-метил-5-фторпирид-3-илом или 2-этил-5-фторпирид-3-илом. В одном варианте воплощения изобретения R^3 является водородом.

В одном варианте воплощения изобретения X является CH_2 , R^3 , R^4 и n являются такими, как определено в настоящем документе, а Y является пирид-2-он-3-ильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-4C)алкила.

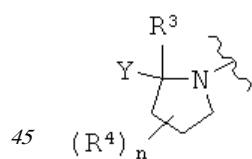
В одном варианте воплощения изобретения X является CH_2 , R^3 , R^4 и n являются такими, как определено в настоящем документе, а Y является пирид-2-он-3-ильным кольцом, необязательно замещенным одной или более групп, выбранных из метила и фтора. В одном варианте воплощения изобретения Y является 5-фторпиридин-2(1H)-оном, необязательно замещенным метилом. В одном варианте воплощения изобретения R^3 является водородом. В другом варианте воплощения изобретения R^3 является метилом. В одном варианте воплощения изобретения каждый R^4 независимо выбран из F, Cl, Me, OH, OMe, $-\text{NH}_2$, NMe, CH_2OH , CHF_2 и CF_3 . В одном варианте воплощения изобретения n равен 0. В одном варианте воплощения изобретения n равен 1. В одном варианте воплощения изобретения n равен 2.

В одном варианте воплощения изобретения кольцо в 5-положении соединения формулы I, если X является CH_2 , включает структуры:





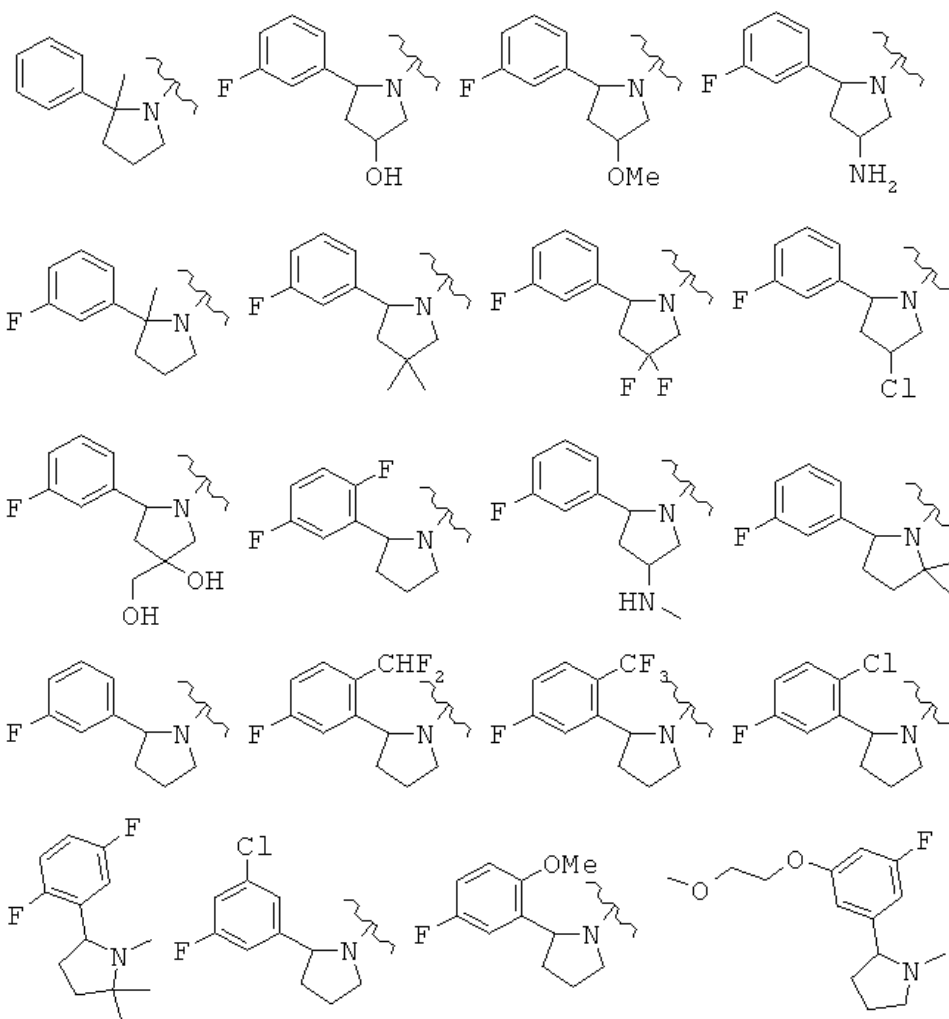
40 В одном варианте воплощения изобретения X является CH₂, так что гетероциклическое кольцо в 5-положении соединения формулы I имеет структуру:

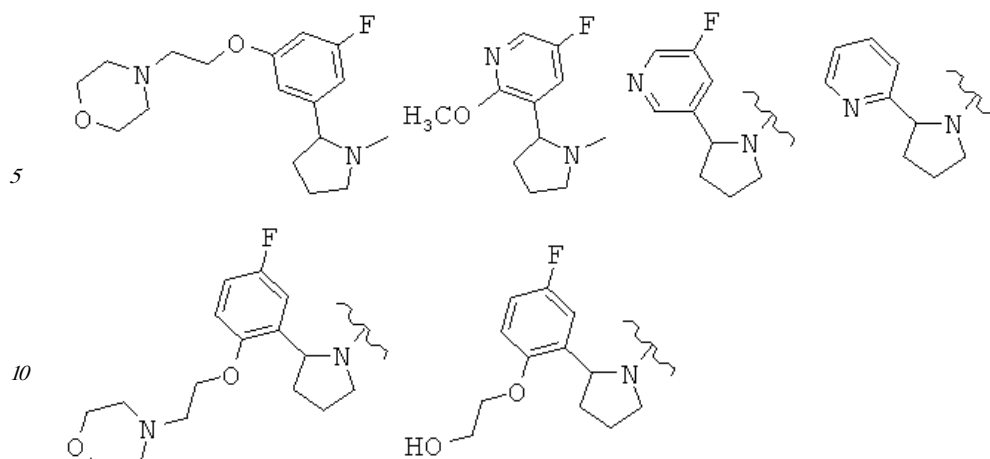


где R³, R⁴, Y и n являются такими, как определено в настоящем документе. В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным

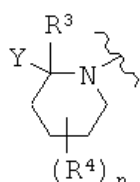
одним или более заместителей, независимо выбранных из галогена, (1-4C)алкокси, -CF₃, -CHF₂, -O(1-4C алкил)гетСус³ или -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила). В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, 3-фторфенилом, 2,5-дифторфенилом, 2-дифторметил-5-фторфенилом, 2-трифторметил-5-фторфенилом, 2-хлор-5-фторфенилом, 3-хлор-5-фторфенилом, 2-метокси-5-фторфенилом, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенилом, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтоксифенилом, 5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксифенилом или 5-фтор-2-метоксиэтоксифенилом. В одном варианте воплощения изобретения Y является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила) и (1-4C) алкила. В одном варианте воплощения изобретения R является водородом. В другом варианте воплощения изобретения R³ является метилом. В одном варианте воплощения изобретения каждый R⁴ независимо выбран из F, Cl, Me, OH, OMe, -NH₂, NHMe, CH₂OH, CHF₂ и CF₃. В одном варианте воплощения изобретения Y является пирид-2-илом, 5-фторпирид-3-илом или 2-метокси-5-фторпирид-3-илом. В одном варианте воплощения изобретения n равен 0, 1 или 2.

Конкретные примеры кольца в 5-положении соединения формулы I, если X является CH₂, включают структуры:

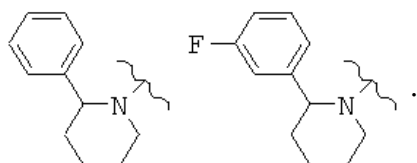




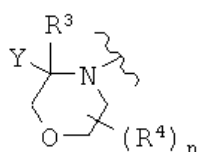
В одном варианте воплощения изобретения X является $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, так что
 15 гетероциклическое кольцо в 5-положении соединения формулы I имеет структуру:



где R^3 , R^4 , Y и n являются такими, как определено в настоящем документе. В одном
 варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным
 одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси,
 $-\text{CF}_3$ и $-\text{CHF}_2$. В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом или 3-
 25 фторфенилом. В одном варианте воплощения изобретения Y является 5-6-членным
 гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где
 указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более
 заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{O}(1-4\text{C алкила})$ и (1-4C)алкила.
 В одном варианте воплощения изобретения Y является пиридилом, необязательно
 30 замещенным одним или более атомами F. В одном варианте воплощения изобретения
 R^3 является водородом. В другом варианте R^3 является метилом. В одном варианте
 воплощения изобретения n равен 0, 1 или 2. В одном варианте воплощения изобретения
 n равен 0. Конкретные примеры кольца в 5-положении соединения формулы I, если X
 является $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, включают структуры:

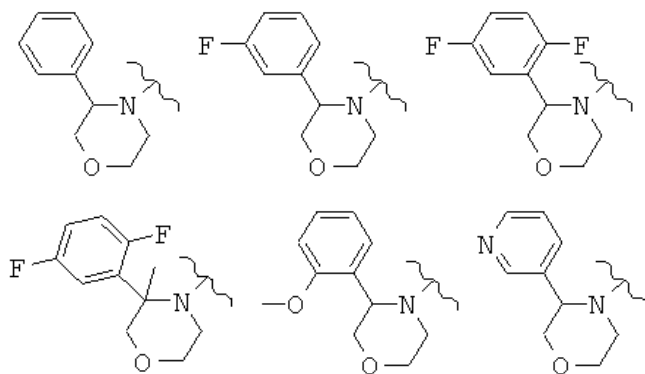


40 В одном варианте воплощения изобретения X является $-\text{CH}_2\text{O}-$. В одном варианте
 воплощения изобретения гетероциклическое кольцо в 5-положении соединения формулы
 I имеет структуру:

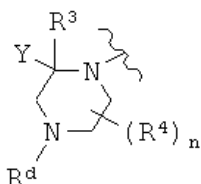


где R^3 , R^4 , Y и n являются такими, как определено в настоящем документе. В одном

варианте воплощения изобретения воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, $-CF_3$ и $-CHF_2$. В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -F и -(1-4C)алкокси. В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, 3-фторфенилом, 2,5-дифторфенилом или 2-метоксифенилом. В одном варианте воплощения изобретения Y является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителей, независимо выбранных из галогена, -O(1-4C алкила) и (1-4C)алкила, например, одним или более атомов галогена. В одном варианте воплощения изобретения Y является пирид-3-илом. В одном варианте R является водородом. В другом варианте воплощения изобретения R^3 является метилом. В одном варианте воплощения изобретения n равен 0, 1 или 2. Конкретные примеры кольца в 5-положении соединения формулы I, если X является $-CH_2O-$, включают структуры:

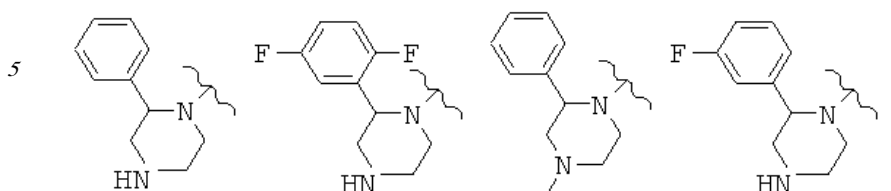


В одном варианте воплощения изобретения X является $-CH_2NR^d-$. В одном варианте воплощения изобретения гетероциклическое кольцо в 5-положении соединения формулы I имеет структуру:



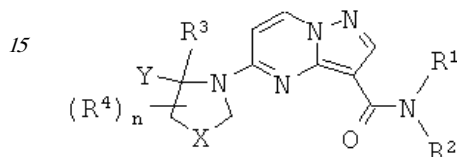
где R^3 , R^4 , Y, R^d и n являются такими, как определено в настоящем документе. В одном варианте воплощения изобретения R^d является H. В одном варианте воплощения изобретения R^d является -(1-4C алкилом), например, метилом, этилом, пропилом, изопропилом или бутилом. Конкретным примером является метил. В одном варианте воплощения изобретения Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, $-CF_3$ и $-CHF_2$. В одном варианте воплощения изобретения Y является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила) и (1-4C)алкила. В одном варианте воплощения изобретения Y является пиридилом, необязательно замещенным одним или более атомами F. В одном варианте воплощения изобретения n равен 0. Конкретные

примеры кольца в 5-положении соединения формулы I, если X является $-\text{CH}_2\text{NR}^d$, включают структуры:



10 Следует понимать, что некоторые соединения, согласно настоящему изобретению, могут содержать один или более центров асимметрии, и поэтому могут быть получены и выделены в виде смеси изомеров, такой как рацемическая или диастереомерная смесь, или в виде энантимерно или диастереомерно чистой формы.

Соединения формулы I включают также соединения формулы Ib



20 Ib

и их соли, где:

R^1 является H;

25 R^2 является H, (1-6C)алкилом, (1-6C)фторалкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом или -(2-6C)дигидроксиалкилом;

Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -(1-4C)алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{O}(1-4\text{C алкил})\text{гетСус}^3$ и $-\text{O}(1-4\text{C алкил})\text{O}(1-3\text{C алкила})$, или (ii) 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевую гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо
30 необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{O}(1-4\text{C алкила})$ и (1-4C)алкила;

гетСус^3 является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O;

35 X является CH_2 или CH_2CH_2 ;

R^3 является H;

каждый из R^4 независимо выбран из галогена, (1-4C)алкила, -OH, (1-4C)алкокси, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4\text{C алкила})$ и $-\text{CH}_2\text{OH}$; и

40 n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах формулы Ib, R^2 является H, (1-6C)алкилом, (1-6C)гидроксиалкилом или (2-6C)дигидроксиалкилом; Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителей, независимо выбранных из -F, -Cl, -OMe, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, морфолинилэтокси и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$; X является CH_2 и n равен 0.

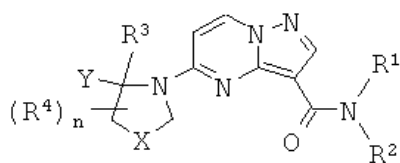
45 В некоторых вариантах формулы Ib, R^2 является H, метилом, этилом, изопропилом, трет-бутилом, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, или $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$; Y является фенилом, 3-фторфенилом, 2,5-дифторфенилом, 2-хлор-5-фторфенилом, 2-метоксифенилом, 2-метокси-5-

фторфенилом, 2-трифторметил-5-фторфенилом, 2-дифторметил-5-фторфенилом, 3-хлор-5-фторфенилом, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтоксифенилом, 5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксифенилом, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенилом или 5-фтор-2-метоксиэтоксифенилом; X является CH_2 ; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Ib, R^2 является H, (1-6C)алкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом или -(2-6C)гидроксиалкилом; Y является пиридилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранных из F, OMe и Me; X является CH_2 ; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Ib, R^2 является H, метилом, этилом, изопропилом, трет-бутилом, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$; Y является пирид-2-илом, пирид-3-илом, 5-фторпирид-3-илом, 2-метокси-5-фторпирид-3-илом или 2-метил-5-фторпирид-3-илом; X является CH_2 ; и n равен 0.

Соединения формулы I также включают соединения формулы Ic,



Ic

и их соли, где:

NR^1R^2 образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, OH, CO_2H и (1-3C алкил) CO_2H ;

X является CH_2 или CH_2CH_2 ;

Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{O}(1-4\text{C алкил})\text{гетСус}^3$ и $-\text{O}(1-4\text{C алкил})\text{O}(1-3\text{C алкила})$, или (ii) 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевую гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{O}(1-4\text{C алкила})$ и (1-4C)алкила;

гетСус³ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O;

R^3 является H;

каждый из R^4 независимо выбран из галогена, (1-4C)алкила, -OH, (1-4C)алкокси, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4\text{C алкила})$ и $-\text{CH}_2\text{OH}$; и

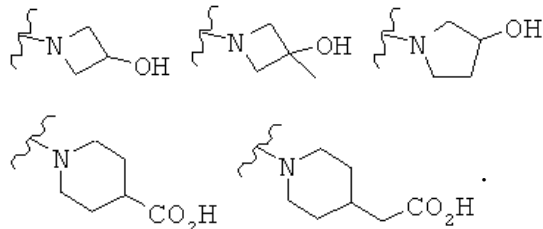
n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах формулы Ic, NR^1R^2 образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из метила, OH, $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ или CH_2COOH ; Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -OMe, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, морфолинилэтоксифенилом и $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$; X является CH_2 ; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Ic, Y является фенилом, 3-фторфенилом, 2,5-

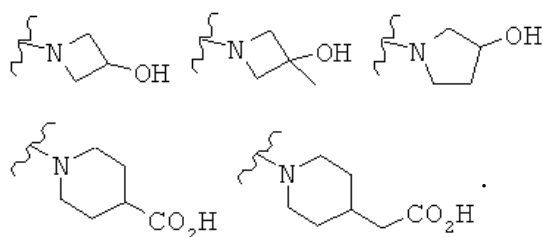
дифторфенилом, 2-хлор-5-фторфенилом, 2-метоксифенилом, 2-метокси-5-фторфенилом, 2-трифторметил-5-фторфенилом, 2-дифторметил-5-фторфенилом, 3-хлор-5-фторфенилом, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтокси)фенилом, 5-фтор-2-(2-морфолиноэтокси)фенилом, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенилом или 5-фтор-2-метоксиэтоксифенилом; X является CH_1 ;

n равен 0; и NR^1R^2 образует 4-6-членное азагетероциклическое кольцо, выбранное из одной из следующих структур:

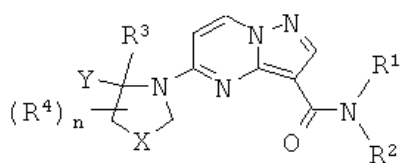


В некоторых вариантах формулы Ic, NR^1R^2 образует 4-6-членное азагетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или двумя группами, независимо выбранными из метила, OH, $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ или CH_2COOH ; Y является пиридилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, OMe и Me; X является CH_2 ; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Ic, Y является пирид-2-илом, пирид-3-илом, 5-фторпирид-3-илом, 2-метокси-5-фторпирид-3-илом или 2-метил-5-фторпирид-3-илом; X является CH_2 ; n равен 0; и NR^1R^2 образует азагетероциклическое кольцо, выбранное из одной из следующих структур:



Соединения формулы I также включают соединения формулы Id:



Id

и их соли, где:

R^1 является H;

R^2 является Cus^1 или мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом, где Cus^1 является 3-6-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -OH, -OMe, - CO_2H и -(1-4C алкил)OH;

Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранных из галогена, -(1-4C)алкокси, - CF_3 - CHF_2 , -O(1-4C алкил)гет Cus^3 и -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила), или (ii) 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим

кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила) и (1-4C)алкила;

гетСус³ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O;

X является CH₂ или CH₂CH₂;

R³ является H;

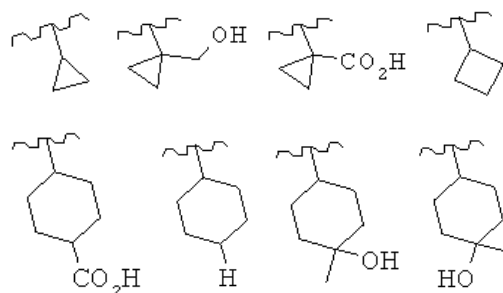
каждый из R⁴ независимо выбран из галогена, -(1-4C)алкила, -ОН, -(1-4C)алкокси, -NH₂, -NH(1-4C алкила) и -CH₂ОН; и

n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах формулы Id, R² является Сус¹, который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, -ОН, -CH₂ОН и -СО₂Н; Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителей, независимо выбранных из -F, -Cl, -ОМе, -CF₃, -CHF₂, морфолинилэтоксид и -ОСН₂СН₂ОМе; X является CH₂; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Id, Y является фенилом, 3-фторфенилом, 2,5-дифторфенилом, 2-хлор-5-фторфенилом, 2-метоксифенилом, 2-метокси-5-фторфенилом, 2-трифторметил-5-фторфенилом, 2-дифторметил-5-фторфенилом, 3-хлор-5-фторфенилом, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтоксид)фенилом, 5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксид)фенилом, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенилом или 5-фтор-2-метоксиэтоксифенилом; X является CH₂;

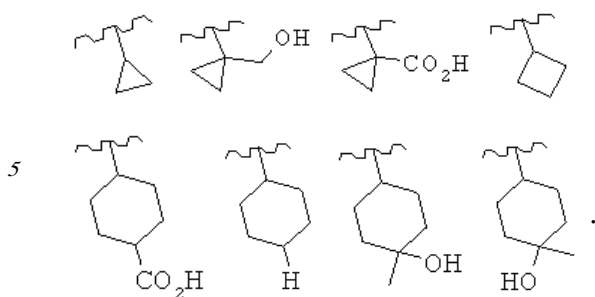
n равен 0; и R² выбран из структур:



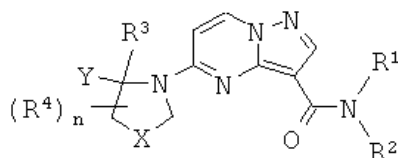
В некоторых вариантах формулы Id, R² является циклопропилом, необязательно замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из метила, -ОН, -CH₂ОН и -СО₂Н; Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -ОМе, -CF₃, -CHF₂, морфолинилэтоксид и -ОСН₂СН₂ОМе; X является CH₂; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Id, R² является Сус¹, который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, -ОН, -CH₂ОН и -СО₂Н; Y является пиридилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, ОМе и Ме; X является CH₂; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Id, Y является пирид-2-илом, пирид-3-илом, 5-фторпирид-3-илом, 2-метокси-5-фторпирид-3-илом или 2-метил-5-фторпирид-3-илом; X является CH₂; n равен 0; и R² выбран из структур:



Соединения формулы I также включают соединения формулы Ie



I e

и их соли, где:

R^1 является Н:

R^2 является -(1-6С алкил)CH, -(1-6С алкил)SO₂NH₂, -(1-6С алкил)NHSO₂(1-3С алкилом), -(1-6С алкил)NH₂, -(1-6С алкил)NH(1-4С алкилом) или -(1-6С алкил)N(1-4С алкил)₂;

У является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, -CF₃ -CHF₂, -O(1-4C алкил)гетСус³ и -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила), или (ii) 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и -O(1-4C алкила);

гетСус³ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O;

X является CH_2 или CH_2CH_2 ;

$\mathbb{R}^3$ является H ;

каждый из R⁴ независимо выбран из галогена, -(1-4C)алкила, -ОН, -(1-4C)алкокси, -NH₂, -NH(1-4C алкила) и -CH₂ОН; и

n равен 0, 1 или 2.

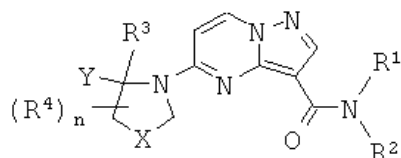
В некоторых вариантах формулы Ie, Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, -CF₃ -CHF₂, -O(1-4C алкил)гетСус³ и -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила); X является CH₂; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Ie, Y является фенилом, 3-фторфенилом, 2,5-дифторфенилом, 2-хлор-5-фторфенилом, 2-метоксифенилом, 2-метокси-5-фторфенилом, 2-трифторметил-5-фторфенилом, 2-дифторметил-5-фторфенилом, 3-хлор-5-фторфенилом, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтокси)фенилом, 5-фтор-2-(2-морфолиноэтокси)фенилом, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенилом или 5-фтор-2-метоксиэтоксифенилом; X является CH_2 ; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Ie, Y является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и -O(1-4C алкила); X является CH₂; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Ie, Y является пирид-2-илом, пир ид-3-илом, 5-фторпирид-3-илом, 2-метокси-5-фторпирид-3-илом или 2-метил-5-фторпирид-3-илом; X является CH₂; n равен 0.

Соединения формулы I также включают соединения формулы If



I f

и их соли, где:

R¹ является H;

R² является -(1-6C алкил)гетCус¹, -(1-6C алкил)гетAr¹, гетAr² или гетCус²;

гетCус¹ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCус¹ необязательно замещен оксо-группой;

гетCус² является 6-членным углерод-связанным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCус² является необязательно замещенным F, SO₂NH₂ или SO₂(1-3C алкилом);

гетAr¹ является 5-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенным (1-4C) алкилом;

гетAr² является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила;

Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, -CF₃-CHF₂, -O(1-4C алкил)гетCус³ и -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила), или (ii) 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и -O(1-4C алкила);

X является CH₂ или CH₂CH₂;

R³ является H;

каждый из R⁴ независимо выбран из галогена, -(1-4C)алкила, -OH, -(1-4C)алкокси, -NH₂, -NH(1-4C алкила) и -CH₂OH; и

n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах формулы If, R² является -(1-6C алкил)гетAr¹ или гетAr²; Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями,

независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, $-\text{CF}_3$ - CHF_2 , $-\text{O}(1-4\text{C алкил})\text{гетCyc}^3$ и $-\text{O}(1-4\text{C алкил})\text{O}(1-3\text{C алкила})$; X является CH_2 ; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы If, R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{гетAr}^1$ или гетAr^2 ; гетAr^1 является фуранильным, пиразолильным или имидазолильным кольцом, необязательно замещенным $-(1-4\text{C алкилом})$; гетAr^2 является пиридинильным или пиразольным кольцом, необязательно замещенным одной или более метильными группами; Y является фенилом, 3-фторфенилом, 2,5-дифторфенилом, 2-метоксифенилом, 2-хлор-5-фторфенилом, 2-метокси-5-фторфенилом, 2-трифторметил-5-фторфенилом, 2-дифторметил-5-фторфенилом, 3-хлор-5-фторфенилом, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтоксифенилом, 5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксифенилом, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенилом или 5-фтор-2-метоксиэтоксифенилом; X является CH_2 ; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы If, R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{гетAr}^1$ или гетAr^2 ; Y является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевой гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и $-\text{O}(1-4\text{C алкил})$; X является CH_2 ; и n равен 0.

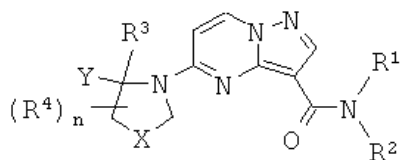
В некоторых вариантах формулы If, R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{гетAr}^1$ или гетAr^2 ; гетAr^1 является фуранильным, пиразолильным или имидазолильным кольцом, необязательно замещенным $-(1-4\text{C алкилом})$; гетAr^2 является пиридинильным или пиразольным кольцом, необязательно замещенным одной или более метильными группами; Y является пирид-2-илом, пирид-3-илом, 5-фторпирид-3-илом, 2-метокси-5-фторпирид-3-илом или 2-метил-5-фторпирид-3-илом; X является CH_2 ; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы If, R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{гетCyc}^1$ или гетCyc^2 ; Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, $-\text{CF}_3$ - CHF_2 , $-\text{O}(1-4\text{C алкил})\text{гетCyc}^3$ и $-\text{O}(1-4\text{C алкил})\text{O}(1-3\text{C алкила})$; X является CH_2 ; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы If, R^2 является $-(1-6\text{C алкил})\text{гетCyc}^1$ или гетCyc^2 ; гетCyc^1 является морфолинильным или имидазолидин-2-оновым кольцом; гетCyc^2 является пиперидинильным или тетрагидропиранильным кольцом, необязательно замещенным F, SO_2NH_2 или $\text{SO}_2(1-3\text{C алкилом})$; Y является фенилом, 3-фторфенилом, 2,5-дифторфенилом, 2-хлор-5-фторфенилом, 2-метоксифенилом, 2-метокси-5-фторфенилом, 2-трифторметил-5-фторфенилом, 2-дифторметил-5-фторфенилом, 3-хлор-5-фторфенилом, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтоксифенилом, 5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксифенилом, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенилом или 5-фтор-2-метоксиэтоксифенилом; X является CH_2 ; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы If, R^2 является гетCyc^2 ; гетCyc^2 является пиперидинильным или тетрагидропиранильным кольцом, необязательно замещенным F, SO_2NH_2 или $\text{SO}_2(1-3\text{C алкилом})$; Y является пирид-2-илом, пирид-3-илом, 5-фторпирид-3-илом, 2-метокси-5-фторпирид-3-илом или 2-метил-5-фторпирид-3-илом; X является CH_2 ; и n равен 0.

Соединения формулы I включают также соединения формулы Ig



I g

и их соли, где:

 R^1 является H; R^2 является -O(1-6C алкилом) или -O(3-6C циклоалкилом);

Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -(1-4C)алкокси, -CF₃, -CHF₂, -O(1-4C алкил)гетСус³ и -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила), или (ii) 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим кольцевую гетероатом, выбранный из N и S, где указанное гетероарильное кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила) и (1-4C)алкила;

гетСус³ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O;

X является CH₂ или CH₂CH₂; R^3 является H;

каждый из R^4 независимо выбран из галогена, -(1-4C)алкила, -ОН, -(1-4C)алкокси, -NH₂, -NH(1-4C алкила) и -CH₂ОН; и

n равен 0, 1 или 2.

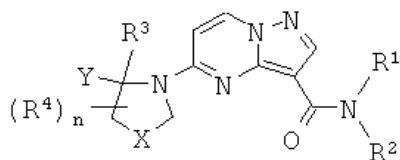
В некоторых вариантах формулы Ig, R^2 является -O(1-6C алкилом), -O(3-6C циклоалкилом); Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -OMe, -CF₃, -CHF₂, морфолинилэтоксид и -OCH₂CH₂OMe; X является CH₂ и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Ig, R^2 является OMe, OEt или циклопропокси; Y является фенилом, 3-фторфенилом, 2,5-дифторфенилом, 2-хлор-5-фторфенилом, 2-метоксифенилом, 2-метокси-5-фторфенилом, 2-трифторметил-5-фторфенилом, 2-дифторметил-5-фторфенилом, 3-хлор-5-фторфенилом, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтоксид)фенилом, 5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксид)фенилом, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенилом или 5-фтор-2-метоксиэтоксифенилом; X является CH₂; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Ig, R^2 является -O(1-6C алкилом), -O(3-6C циклоалкилом); Y является пиридилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, OMe и Me; X является CH₂; и n равен 0.

В некоторых вариантах формулы Ig, R^2 является OMe, OEt или циклопропокси; Y является пирид-2-илом, пирид-3-илом, 5-фторпирид-3-илом, 2-метокси-5-фторпирид-3-илом или 2-метил-5-фторпирид-3-илом; X является CH₂; и n равен 0.

Соединения формулы I включают также соединения формулы II



I h

и их соли, где:

R^1 является H или -(1-6C алкилом);

R^2 является H, (1-6C)алкилом, -(1-6C)фторалкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом, -(2-6C)дигидроксиалкилом, -(1-6C алкил)CH, -(1-6C алкил)SO₂NH₂, -(1-6C алкил)NHSO₂(1-3C алкилом), -(1-6C алкил)NH₂, -(1-6C алкил)NH(1-4C алкилом), -(1-6C алкил)N(1-4C алкил)₂, -(1-6C алкил)гетCус¹, -(1-6C алкил)гетAr¹, гетAr², гетCус², -O(1-6C алкилом), -O(3-6C циклоалкилом) или Cус¹;

или NR¹R² образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителей, независимо выбранных из (1-6C)алкила, -ОН, -CO₂H и (1-3C алкил)CO₂H;

Cус¹ является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -ОН, -ОМе, -CO₂H и -(1-4C алкил)ОН;

гетCус¹ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCус¹ необязательно замещен оксо-группой;

гетCус² является 6-членным углерод-связанным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCус² является необязательно замещенным F, SO₂NH₂ или SO₂(1-3C алкилом);

гетAr¹ является 5-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенным (1-4C) алкилом;

гетAr² является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила;

X является CH₂;

Y является (i) фторфенилом, необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из -O(1-4C алкил)гетCус³, -(1-4C алкил)гетCус³, -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила) и -O(3-6C дигидроксиалкила), (ii) пиридилом, замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, метила и этила, или (iii) 5-фторпиридин-2(1H)-оном, необязательно замещенным (1-4C)алкилом;

R^3 является H или -(1-4C алкилом);

каждый из R^4 независимо выбран из галогена, -(1-4C)алкила, -ОН, -(1-4C)алкокси, -NH₂, -NH(1-4C алкила) и -CH₂ОН; и

n равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В одном варианте формулы Ih, Y является фторфенилом, необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из -O(1-4C алкил)гетСус³, -(1-4C алкил)гетСус³, -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила) и -O(3-6C дигидроксиалкила).

В одном варианте формулы Ih, Y является пиридилом, замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, метила и этила.

В одном варианте формулы Ih, Y является 5-фторпиридин-2(1H)-оном, необязательно замещенным (1-4C)алкилом.

В одном варианте формулы Ih, R² является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -ОН, -ОМе, -СО₂Н и -(1-4C алкил)ОН.

В одном варианте формулы Ih, R² является циклопропиллом, необязательно замещенным метилом, -СО₂Н или -СН₂ОН.

В одном варианте формулы Ih, R⁴ является ОН, F, метилом или СН₂ОН.

В одном варианте формулы Ih, n равен 0, 1 или 2.

В одном варианте формулы Ih, R³ является водородом.

В одном варианте формулы Ih, R¹ является Н; R² является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, которое необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -ОН, ОМе, -СО₂Н и -(1-4C алкил)ОН; X является СН₂; Y является (i) фторфенилом, необязательно замещенным

одним заместителем, выбранным из -O(1-4C алкил)гетСус³, -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила) и -O(3-6C дигидроксиалкила), (ii) пиридилом, замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, метила и этила, или (iii) 5-фторпиридин-2(1H)-оном, необязательно замещенным (1-4C)алкилом; R³ является Н, и n равен 0.

Следует понимать, что определенные соединения настоящего изобретения могут содержать асимметричные или хиральные центры и, таким образом, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений настоящего изобретения, включая, не ограничиваясь, диастереомеры, энантиомеры и атропизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, являются частью настоящего изобретения.

В структурах, показанных в настоящем документе, если стереохимия любого конкретного хирального атома не определена, то предполагается, что включены все стереоизомеры в качестве соединений настоящего изобретения. Если стереохимия определена сплошным клином или пунктирной линией, представляющими конкретную конфигурацию, то указан и определен этот конкретный стереоизомер.

Следует также понимать, что некоторые соединения формулы I могут использоваться как промежуточные соединения для других соединений формулы I.

Соединения формулы I включают их соли. В некоторых вариантах воплощения изобретения соли являются фармацевтически приемлемыми солями. Кроме того, соединения формулы I включают другие соли таких соединений, которые необязательно являются фармацевтически приемлемыми солями, и которые могут быть пригодными в качестве промежуточных соединений для получения и/или очистки соединений формулы I и/или для разделения энантиомеров соединений формулы I.

Кроме того, следует понимать, что соединения формулы I и их соли могут быть

выделены в форме сольватов, и, следовательно, что любой такой сольват включен в рамки настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения могут также содержать неприродные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов, образующих эти соединения. То есть атом, в частности, при упоминании в связи с соединением формулы I, включает все изотопы и изотопные смеси этого атома, как встречающиеся в природе, так и полученные синтетически, как в природной концентрации, так и в изотопно обогащенной форме. Например, при упоминании водорода подразумевается ссылка на ^1H , ^2H , ^3H или их смеси; при упоминании углерода подразумевается ссылка на ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C или их смеси; при упоминании азота подразумевается ссылка на ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N или их смеси; при упоминании кислорода подразумевается ссылка на ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O или их смеси; и при упоминании фтора подразумевается ссылка на ^{18}F , ^{19}F или их смеси. Поэтому соединения согласно настоящему изобретению включают также соединения с одним или более изотопами одного или более атомов, и их смеси, включая радиоактивные соединения, где один или более нерадиоактивных атомов замещен атомом его радиоактивно обогащенного изотопа. Соединения, меченные радиоактивными изотопами, являются пригодными в качестве терапевтических средств, исследовательских реагентов, например, аналитических реагентов и диагностических агентов, например, радиопрепаратов *in vivo*. Все изотопные варианты соединений настоящего изобретения, радиоактивные или не радиоактивные, включены в рамки настоящего изобретения.

Термин "(1-6C) алкил", используемый в настоящем документе, относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, соответственно. Примеры включают, не ограничиваясь, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-метил-1-пропил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, пентил и гексил. Определение "(1-6C) алкил" также относится к термину "О-(1-6C алкил)".

Термины "(1-6C)фторалкил", "(1-6C алкил)CN", "(1-6C алкил)SO₂NH₂", "(1-6C алкил)NHSO₂(1-3C алкил)", "(1-6C алкил)NH₂", "(1-6C алкил)NH(1-4C алкил)", "(1-6C алкил)N(1-4C алкил)₂", "(1-6C алкил)гетCys¹" и "(1-6C алкил)гетAr¹", используемые в настоящем документе, относятся к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, соответственно, где один из атомов водорода замещен атомом фтора, или группами CN, SO₂NH₂, NHSO₂(1-3C алкил), NH₂, NH(1-4C алкил), N(1-4C алкил)₂, гетCys¹ или гетAr¹, соответственно.

Термин "(1-6C)хлоралкил", используемый в настоящем документе, относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, соответственно, где один из атомов водорода замещен атомом хлора.

Термин "(1-6C)гидроксиалкил", используемый в настоящем документе, относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, соответственно, где один из атомов водорода замещен группой OH.

Термин "(2-6C)дигидроксиалкил", используемый в настоящем документе, относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным

радикалам, содержащим от двух до шести углеродных атомов, соответственно, где два атома водорода замещены группами ОН, при условии, что две группы ОН находятся не у одного углерода.

Термин "(1-6C)дифторалкил", используемый в настоящем документе, относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, соответственно, где два атома водорода замещены атомами фтора.

Термин "(1-6C)трифторалкил", используемый в настоящем документе, относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, соответственно, где три атома водорода замещены атомами фтора.

Термин "(2-6C)хлорфторалкил", используемый в настоящем документе, относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от двух до шести углеродных атомов, соответственно, где один из атомов водорода замещен атомом хлора, и один из атомов водорода замещен атомом фтора.

Термин "(2-6C)дифторхлоралкил", используемый в настоящем документе, относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от двух до шести углеродных атомов, соответственно, где один из атомов водорода замещен атомом хлора, и два атома водорода замещены атомами фтора.

Термин "(2-6C)хлоргидроксиалкил", используемый в настоящем документе, относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от двух до шести углеродных атомов, соответственно, где один из атомов водорода замещен хлором, и один из атомов водорода замещен ОН.

Термин "(1-6C алкил)NHC(=O)O(1-4C алкил)", используемый в настоящем документе, относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от одного до шести углеродных атомов, соответственно, где один из атомов водорода замещен группой -NHC(=O)O(1-4C алкил).

Выражение "O(1-6C алкил), который необязательно замещен галогеном, ОН или (1-4C)алкокси", используемое в настоящем документе, относится к линейному или разветвленному одновалентному алкил-эфирному радикалу, содержащему от одного до шести углеродных атомов, где термин "алкил" является таким, как определено в настоящем документе, и радикал находится у атома кислорода, а один из атомов водорода в углеродной цепи необязательно замещен галогеном, ОН или (1-4C)алкокси. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси и бutoкси-радикалы, необязательно замещенные галогеном, ОН или (1-4C)алкокси.

Термин "O(3-6C циклоалкил)", используемый в настоящем документе, относится к циклоалкил-эфирному радикалу, где термин "циклоалкил" является 3-6-членным карбоциклическим кольцом, и радикал находится у атома кислорода.

Термин "-(1-6C алкил)(3-6C циклоалкил)", используемый в настоящем документе, относится к насыщенному линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, содержащему от одного до шести углеродных атомов, соответственно, где один из атомов водорода замещен 3-6-членным карбоциклическим кольцом.

Термин "-(1-6C алкил)(1-4C алкокси)", используемый в настоящем документе, относится к насыщенному линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, содержащему от одного до шести углеродных атомов,

соответственно, где один из атомов водорода замещен (1-4C)алкокси-группой.

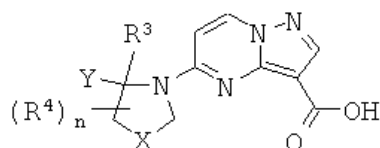
Термин "-(1-6C гидроксикал)(1-4C алкокси)", используемый в настоящем документе, относится к насыщенному линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, содержащему от одного до шести углеродных атомов, соответственно, где один из атомов водорода замещен гидроксильной (ОН) группой, и один из атомов водорода замещен (1-4C)алкокси-группой.

Термин "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "фармацевтически приемлемый" показывает, что вещество или композиция совместимо химически и/или токсикологически с другими компонентами, входящими в состав композиции, и/или с организмом млекопитающего, подлежащим лечению.

В настоящем изобретении представлен также способ получения соединения формулы I или его соли, как определено в настоящем документе, который включает:

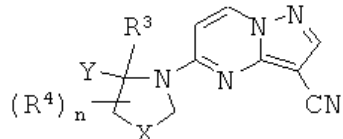
(а) реакцию соответствующего соединения формулы II



II

или его реакционноспособного производного с амином, имеющим формулу HNR^1R^2 ;

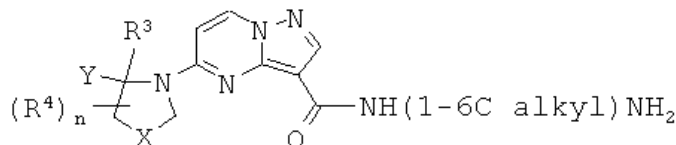
(б) для соединений формулы I, где каждый из R^1 и R^2 является водородом, реакцию соединения формулы III



III

с неорганической кислотой; или

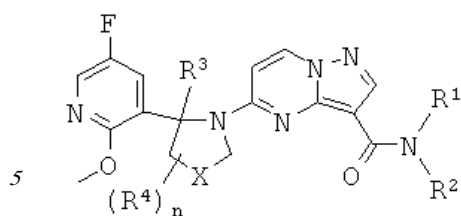
(в) для соединения формулы I, где R^2 является (алкил) NHSO_2 ((1-3C алкилом)), реакцию соединения, имеющего формулу IV



IV

с -(1-3C алкил) SO_2Cl ; или

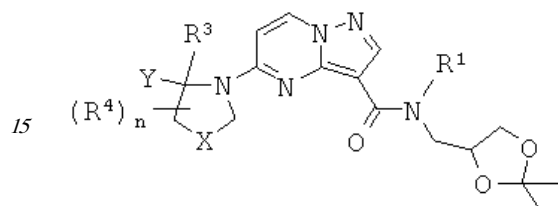
(г) для соединений формулы I, где Y является 5-фторпиридин-2(1H)-оном, обработку соответствующего соединения, имеющего формулу VIII



VIII

кислотой при повышенных температурах; или

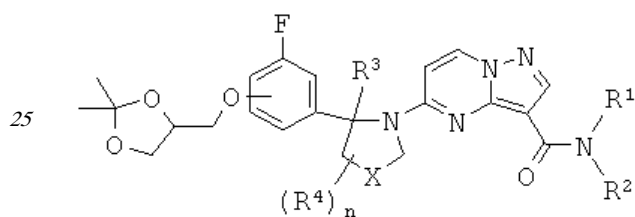
- 10 (д) для соединения формулы I, где R^2 является $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, обработку соответствующего соединения, имеющего формулу IX



IX

кислотой; или

- 20 (е) для соединения формулы I, где Y является фторфенилом, замещенным $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, обработку соответствующего соединения, имеющего формулу X



X

- 30 кислотой; и

удаление или введение любых защитных групп, при необходимости, и образование соли, при необходимости.

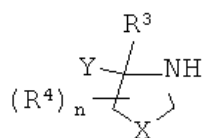
- Со ссылкой на способ (а), сочетание соединения формулы II с амином, имеющим формулу HNR^1R^2 , может быть выполнено с использованием обычных условий образования амидной связи, например, путем реагирования амина с реакционноспособным производным карбоновой кислоты, например, галогенангидридом, таким как хлорангидрид. При взаимодействии кислотной формы соединения формулы II, реакция может быть выполнена в присутствии подходящего агента сочетания, такого как 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметил уроний гексафторфосфат метанаминия (НАТУ), о-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметил-уроний-гексафторфосфат (НВТУ), о-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметил-уроний тетрафторборат (ТВТУ), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (DIEC) и любой другой амидный агент сочетания, хорошо известный специалисту в данной области. Подходящие основания включают третичные аминные основания, такие как диизопропилэтиламин (ДИЭА) и триэтиламин. Подходящие растворители включают ДМФ и CH_3CN .

Со ссылкой на способ (б), к подходящим кислотам можно отнести сильные

неорганические кислоты, такие как серная кислота.

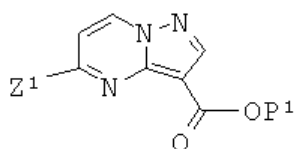
Со ссылкой на способы (г), (д) и (е), к подходящим кислотам можно отнести неорганические кислоты, такие как галогенводороды, например, HCl.

Соединения формулы II могут быть получены сочетанием соответствующего соединения, имеющего формулу IV



IV

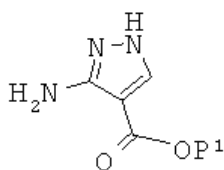
с соответствующим соединением, имеющим формулу V



V

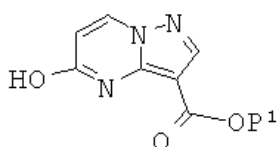
где Z¹ является OH или уходящей группой или атомом, а P¹ является H или защитной группой для карбоксила. Уходящий атом, представленный Z¹, может быть, например, атомом галогена, таким как атом хлора. В этом случае реакция выполняется в присутствии основания, такого как амин, например, диизопропилэтиламин. Реакция обычно выполняется при повышенных температурах, например, при 100°C. Обычные растворители включают спирты, такие как бутанол. Если Z¹ является OH, то реакция выполняется в присутствии агента сочетания. Подходящие агенты сочетания, если T) является OH, включают бензотриазолиокси трис[диметиламино]фосфоний гексафторфосфат (BOP), HATU, HBTU или TBTU. Защитная группа для карбоксила может быть любой обычной защитной группой для карбоксила, например, как описано в публикации Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Примеры защитных групп для карбоксила включают (1-6C)алкильные группы, такие как метил, этил и трет-бутил.

Соединение формулы V может быть получено циклизацией соответствующего соединения формулы VI



VI

с (E)-этил 3-этоксикарилатом с получением соединения формулы V, где Z¹ является OH, как показано

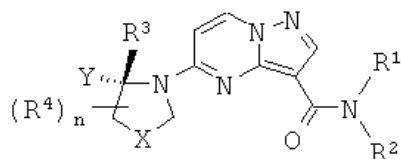


V

или, если Z¹ является уходящей группой или атомом, превращением гидроксигруппы

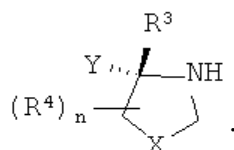
в уходящий атом или группу, например, путем обработки соединения формулы V, где Z^1 является OH, реагентом $POCl_3$.

Соединения формулы I, где группа Y имеет абсолютную конфигурацию, представленную на фигуре Ia:



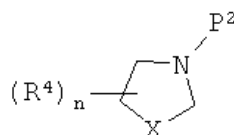
Ia

получают сочетанием соединения формулы V с соответствующим соединением, имеющим формулу IV-A



IV-A

Соединение формулы IV-A может быть получено обработкой соединения формулы



VII

где P^2 является защитной группой для амина, алкил-литиевым основанием (например, втор-бутиллитием) в присутствии хирального комплексообразующего агента (например, (-)-спартеина), с последующим сочетанием с соединением, имеющим $Y-Z^2$, где Z^2 является уходящей группой или атомом, таким как атом галогена (например, бром), в присутствии катализатора палладия (II) и лиганда. Такие энантиоселективные реакции, катализируемые палладием, описаны в публикации Campos, et al., J. Am. Chem. Soc., 2006, 128:3538-3539. Подходящие лиганды включают фосфиновые лиганды, такие как трет-Bu₃P-NBP4. Защитная группа для амина может быть любой обычной защитной группой для амина, например, как описано в публикации Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Примеры защитных групп для амина включают ацильные и алкоксикарбонильные группы, такие как трет-бутоксикарбонил (BOC).

Соединения формул II, III и IV также являются новыми и представлены в следующих аспектах настоящего изобретения.

Способность соединений настоящего изобретения действовать как ингибиторы TrkA может быть продемонстрирована при помощи анализов, описанных в примерах A и B. Способность соединений настоящего изобретения действовать как ингибиторы TrkB может быть продемонстрирована при помощи анализов, описанных в примере B.

Селективность соединений формулы I по отношению к TrkA по сравнению с одной или более киназами JAK была установлена при помощи анализов, описанных в примерах C, D, E и F.

Неожиданно было обнаружено, что соединения формулы I, где X является CH_2 , особенно селективны для ингибирования активности TrkA по сравнению с ингибированием активности одной или более киназ JAK, например, JAK2, как показано в таблице 1. В одном варианте воплощения изобретения соединения формулы I являются в 10-30 раз более действенными для ингибирования активности киназы TrkA, по сравнению с ингибированием активности киназы Jak2. В одном варианте воплощения изобретения соединения формулы I являются в 30-100 раз более действенными для ингибирования активности киназы TrkA, по сравнению с ингибированием активности киназы Jak2. В одном варианте воплощения изобретения соединения формулы I являются более чем в 100 раз более действенными для ингибирования активности киназы TrkA, по сравнению с ингибированием активности киназы Jak2.

Кроме того, было неожиданно обнаружено, что соединения формулы I, где R^2 является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, которое необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -ОН, ОМе, $-\text{CO}_2\text{H}$ и -(1-4C алкил)ОН, являются особенно селективными для ингибирования активности TrkA, по сравнению с ингибированием активности одной или более киназ JAK, например, JAK2, как показано в таблице 1.

Кроме того, было неожиданно обнаружено, что соединения формулы I, где Y является (i) фторфенилом, необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из -O(1-4C алкил)гетСус³, -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила) и -O(3-6C дигидроксиалкила), (ii) пиридилем, замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, метила и этила, или (iii) 5-фторпиридин-2(1H)-оном, необязательно замещенным (1-4C)алкилом, являются особенно селективными для ингибирования активности TrkA, по сравнению с ингибированием активности одной или более киназ JAK, например, JAK2, как показано в таблице 1.

Соединения формулы I пригодны для лечения боли, включая хроническую и острую боль. Некоторые соединения, которые являются ингибиторами TrkA и/или TrkB, могут быть полезными для лечения множества типов боли, включая воспалительную боль, невропатическую боль и боль, связанную с раком, хирургическим вмешательством и переломом костей.

В одном варианте воплощения изобретения соединения формулы I являются пригодными для лечения острой боли. Острая боль, по определению Международной Ассоциации по изучению боли, является результатом болезней, воспаления или повреждения тканей. Этот тип боли обычно наступает внезапно, например, после травмы или хирургической операции, и может сопровождаться тревогой или стрессом. Причина обычно может быть диагностирована и вылечена, и боль ограничивается данным периодом времени и серьезностью. Необязательно она может стать хронической.

В одном варианте воплощения изобретения соединения формулы I являются пригодными для лечения хронической боли. Хроническая боль, по определению Международной Ассоциации по изучению боли и широко распространенному мнению, представляет собой само заболевание. Она может стать гораздо сильнее под действием внешних и психологических факторов. Хроническая боль продолжается в течение более длительного периода, чем острая боль, и является устойчивой к большинству медицинских способов лечения, обычно в течение более 3 месяцев или более. Она может вызывать и зачастую вызывает существенные проблемы у пациентов.

Соединения формулы I пригодны также для лечения рака. Конкретные примеры включают нейробластому, рак яичников, поджелудочной железы, толстой и прямой

кишок, рак простаты.

Соединения формулы I также пригодны для лечения воспаления и некоторых инфекционных заболеваний.

Кроме того, соединения формулы I могут также использоваться для лечения
 5 интерстициального цистита (IC), синдрома раздраженного мочевого пузыря (PBS),
 недержания мочи, астмы, анорексии, атопических дерматитов и псориаза.

Соединения формулы I также пригодны для лечения нейродегенеративных
 заболеваний у млекопитающих, включая введение указанному млекопитающему одного
 или более соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей в
 10 количестве, эффективном для лечения или предупреждения указанного
 нейродегенеративного заболевания. В одном варианте воплощения изобретения
 соединения формулы I могут также использоваться для лечения демиелинизации и
 дисмиелинизации путем промотирования миелинизации, нейронного выживания и
 дифференцирования олигодендроцитов посредством блокирования взаимодействия
 15 Sp35-TrkA. В одном варианте воплощения изобретения нейродегенеративное заболевание
 является рассеянным склерозом. В одном варианте воплощения изобретения
 нейродегенеративное заболевание является болезнью Паркинсона. В одном варианте
 воплощения изобретения нейродегенеративное заболевание является болезнью
 Альцгеймера.

Используемый в настоящем документе термин лечение включает профилактику, а
 также лечение предсуществующего состояния. Благотворные или желательные
 клинические результаты, явные или не явные, включают, не ограничиваясь, облегчение
 симптомов, уменьшение распространения заболевания, стабилизацию состояния (т.е.
 не ухудшение) заболевания, отсрочку или замедление прогрессии заболевания, улучшение
 25 или ослабление болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную). "Лечение"
 также означает продление продолжительности жизни по сравнению с ожидаемой
 продолжительностью жизни без лечения. Те, кто нуждается в лечении, включают тех,
 у кого уже имеется состояние или заболевание, а также тех, кто склонен к возникновению
 такого состояния или заболевания или тех, у кого это состояние или заболевание
 30 необходимо предотвратить.

Соответственно, в другом варианте воплощения настоящего изобретения предложен
 способ лечения боли у млекопитающих, включая введение указанному млекопитающему
 одного или более соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей в
 количестве, эффективном для лечения или предупреждения указанной боли.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения представлен способ лечения
 35 воспаления у млекопитающих, включая введение указанному млекопитающему одного
 или более соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей в
 количестве, эффективном для лечения или предупреждения указанного воспаления.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения представлен способ лечения
 40 нейродегенеративного заболевания у млекопитающих, включая введение указанному
 млекопитающему одного или более соединений формулы I или их фармацевтически
 приемлемых солей в количестве, эффективном для лечения или предупреждения
 указанного нейродегенеративного заболевания.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения представлен способ лечения
 45 инфекции *Trypanosoma cruzi* у млекопитающих, включая введение указанному
 млекопитающему одного или более соединений формулы I или их фармацевтически
 приемлемых солей в количестве, эффективном для лечения или предупреждения
 указанной инфекции *Trypanosoma cruzi*.

Выражение "эффективное количество" означает такое количество соединения, которое при введении млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для (i) лечения или предупреждения конкретного заболевания, состояния или нарушения, которое может лечиться ингибитором TrkA и/или TrkB, (ii) облегчения, улучшения или

5 исключения одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, или (in) предупреждения или отсрочки возникновения одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанных в настоящем документе.

Количество соединения формулы I, которое соответствует такому количеству, варьирует в зависимости от факторов, таких как конкретное соединение, состояние

10 заболевания и его серьезность, особенностей (например, веса) млекопитающего, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть определено обычным способом специалистом в данной области.

Используемый в настоящем документе термин "млекопитающее" относится к теплокровному животному, имеющему заболевание, описанное в настоящем документе

15 или риск его развития, и включает, не ограничиваясь, морских свинок, собак, кошек, крыс, мышей, хомяков и приматов, включая человека.

Соединения настоящего изобретения могут применяться в комбинации с одним или более дополнительных лекарств, которые используют такой же или другой механизм

20 действия. Примеры включают противовоспалительные соединения, стероиды (например, дексаметазон, кортизон и флутиказон), анальгетики, такие как NSAID (например, аспирин, ибупрофен, индометацин и кетопрофен) и опиоиды (такие как морфин) и химиотерапевтические средства.

Соединения настоящего изобретения могут вводиться любым удобным путем, например, в желудочно-кишечный тракт (например, ректально или орально), в нос,

25 легкие, мышцы или сосудистую сеть, или трансдермально, или дермально. Соединения могут вводиться в любой удобной форме введения, например, таблетках, порошках, капсулах, растворах, дисперсиях, суспензиях, сиропах, спреях, суппозиториях, гелях, эмульсиях, пластырях и т.п. Такие композиции могут содержать соединения, обычные

30 в фармацевтических препаратах, например, разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, наполнители и дополнительные активные агенты. При необходимости парентерального введения соединения должны быть стерильными и в форме раствора или суспензии, пригодной для инъекции или инфузии. Такие композиции составляют дополнительный аспект настоящего изобретения.

В соответствии с другим аспектом в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, которая включает соединение формулы I или его

35 фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

В соответствии с другим аспектом в настоящем изобретении представлено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для использования при лечении

40 боли у млекопитающих.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения представлено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для использования при лечении

воспаления у млекопитающих.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения представлено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для использования при лечении

45 инфекционных заболеваний, например, инфекции *Trypanosoma cruzi* у млекопитающих.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения представлено соединение

формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для использования при лечении нейродегенеративных заболеваний у млекопитающих.

В соответствии с другим аспектом, в настоящем изобретении представлено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения состояния, выбранного из боли, рака, воспаления, нейродегенеративного заболевания или инфекции *Trypanosoma cruzi*. В одном варианте воплощения изобретения состоянием является боль. В одном варианте воплощения изобретения состоянием является рак. В одном варианте воплощения изобретения состоянием является воспаление. В одном варианте воплощения изобретения состоянием является нейродегенеративное заболевание. В одном варианте воплощения изобретения состоянием является инфекция *Trypanosoma cruzi*.

Осуществление изобретения

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение. В примерах, описанных ниже, если не указано иное, все температуры представлены далее в градусах Цельсия. Реагенты были закуплены у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI или Maybridge, и использовались без дополнительной очистки, если не указано иное. Тетрагидрофуран (ТГФ), дихлорметан (ДХМ, метиленхлорид), толуол, диметилформамид (ДМФ) и диоксан были закуплены у компании Aldrich в бутылках Sure/Seal™ и использовались такими, как при получении.

Реакции, указанные ниже, были выполнены, в основном, при положительном давлении азота или аргона, или с использованием сушильной трубки (если не указано иное) в безводных растворителях, и реакционные колбы обычно были снабжены резиновой мембраной для подачи субстратов и реагентов через шприц. Стекланные изделия были высушены в печи и/или при нагревании.

Колоночную хроматографию выполнили на системе Biotage (производитель: Dyax Corporation), имеющей силикагелевую или обращенно-фазовую колонку C-18, или на картридже из диоксида кремния SepPak (Waters).

Биологические анализы

Способность соединений настоящего изобретения действовать как ингибиторы TrkA может быть продемонстрирована при помощи анализов, описанных в примерах A и B. Способность соединений настоящего изобретения действовать как ингибиторы TrkB может быть продемонстрирована при помощи анализов, описанных в примере B.

Селективность соединений формулы I при ингибировании активности киназы TrkA по сравнению с одной или более киназами JAK была установлена при помощи анализов, описанных в примерах C, D, E и F.

Пример A

Иммуноферментный твердофазный анализ (ELISA) TrkA

Иммуноферментный твердофазный анализ (ELISA) использовали для оценки активности киназы TrkA в присутствии ингибиторов. Микротитровальные 384-луночные планшеты Immulon 4HBX (Thermo, № детали 8755) покрыли 0,025 мг/мл раствором поли (Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899). Различные концентрации исследуемого соединения, 2,5 нМ TrkA (Invitrogen Corp., гистидин-меченная рекомбинантная TrkA человека, цитоплазматический домен), и 500 мкМ АТФ инкубировали в течение 25 минут при комнатной температуре в покрытых планшетах при встряхивании. Аналитический буфер содержал 25 мМ MOPS pH 7,5, 0,005% (об./об.) Triton X-100 и 5 мМ MgCl₂.

Реакционную смесь удалили с планшета путем промывания PBS, содержащего 0,1% (об./об.) Твин 20. Фосфорилированный продукт реакции обнаружили с использованием

0,2 мкг/мл фосфотирозин-специфичного моноклонального антитела (клон PY20), конъюгированного с пероксидазой хрена обыкновенного в сопряжении с субстратной системой пероксидазы ТМВ (KPL). После добавления 1 М фосфорной кислоты, интенсивность окраски хромогенного субстрата количественно оценили по поглощению при 450 нм. Значения IC₅₀ рассчитаны с использованием 4 или 5-параметрической логистической кривой и представлены в таблице 1.

Пример В

Анализ TrkA и TrkB при помощи Omnia

Ферментативную селективность оценили при помощи аналитических реагентов киназы OmniaTM производства Invitrogen Corp. Фермент (TrkA или TrkB производства Invitrogen Corp.) и исследуемое соединение (различные концентрации) инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре в 384-луночном белом полипропиленовом планшете (Nunc, № по каталогу 267462). Затем на планшет добавили пептид Omnia Tyr №4 (для TrkA) или №5 (для TrkB), а также АТФ. Конечные концентрации составили: 20 нМ фермента, 500 мкМ АТФ для анализа TrkA или 1 мМ АТФ для анализа TrkB, 10 мкМ пептидного субстрата. Аналитический буфер содержал 25 мМ MOPS pH 7,5, 0,005% (об./об.) Triton X-100 и 5 мМ MgCl₂. Выработку фосфорилированного пептида контролировали непрерывно в течение 70 минут, используя микропланшет-ридер FlexStation II³⁸⁴ компании Molecular Devices (возбуждение=360 нм; излучение=485 нм). Исходные значения рассчитали по кривым прогресса. Значения IC₅₀ рассчитали по этим величинам, используя 4 или 5-параметрическую логистическую кривую.

В каждом Omnia анализе TrkA и TrkB соединения настоящего изобретения имели среднее значение IC₅₀ ниже 1000 нМ. Некоторые соединения имели среднее значение IC₅₀ менее 100 нМ.

Общий способ анализа ингибирования фермента киназы JAK

В анализах, описанных в примерах С, D, E и F для определения активности киназ JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2, соответственно, используется технология киназ Omnia®, основанная на флуоресценции пептидного субстрата (Invitrogen). Конкретные компоненты аналитической смеси описаны в примерах С, D и E. В каждом анализе, описанном в примерах С, D и E, Mg²⁺ хелатируется при фосфорилировании киназой пептида Omnia с образованием мостика между обогащенным хелатированным флуорофором Sox и фосфатом, что приводит к усилению флуоресцентного испускания при 485 нм, во время возбуждения при 360 нм. Реакционные смеси считывали при возбуждении 360 нм, и испускание измеряли при 485 нм каждые 50 секунд в течение 45 минут, используя планшет-ридер PerkinElmer En Vision Multilabel.

Конечное состояние буфера для каждого из анализов JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2: 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Triton X-100 и 1 мМ DTT.

Определение IC₅₀:

Соединения подготовили при 50х конечной концентрации в ДМСО путем выполнения 3-кратных серийных разбавлений из 500-мкМ или 1000-мкМ промежуточного разбавления для получения 10-точечной дозирочной кривой, имеющей максимальную дозировку 10 или 20 мкМ. 2 мкл аликвоты этих растворов перенесли в чистый планшет для десятикратного промежуточного разбавления аналитическим буфером. Затем 5 мкл аликвоты разбавленных соединений перенесли в 20 мкл аналитические смеси, описанные в примерах С, D, E и F, для получения конечной концентрации ДМСО 2%. Стандартное или справочное соединение обычно включали в каждый аналитический

планшет для валидации планшета. Для каждого планшета значения процента от контроля (ПОК) рассчитали для каждой лунки по следующему уравнению:

$$\text{ПОК} = \frac{\text{Образец} - \bar{X}_{\min}}{\bar{X}_{\max} - \bar{X}_{\min}} \times 100 ,$$

где $\bar{X}_{\max}$ = Средний неингибированный контроль

$\bar{X}_{\min}$ = Средний фон

IC₅₀ оценивали по ПОК, используя стандартную 4-параметрическую логистическую модель:

$$Y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{C}{X} \right)^D} ,$$

где A = Минимум Y (нижняя асимптота)

B = Максимум Y (верхняя асимптота)

C = EC₅₀

D = Коэффициент наклона

X = Концентрация соединения (нМ)

Y = ПОК

IC₅₀ определили как концентрацию ингибитора, при которой ПОК равен 50 для построенной кривой.

Пример С

Анализ ингибирования Jak1

Соединения формулы I исследовали на их способность ингибировать Jak1 с использованием общего способа анализа ингибирования ферментов, в котором аналитическая смесь содержала 500 мкМ АТФ, 8 мкМ пептида Omnia® Y12 (№ по каталогу IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, Калифорния) и 5 нМ Jak1 в общем объеме 20 мкл. GST-меченный домен киназы Jak1 человека, содержащий аминокислоты 866-1154, закупили у компании Invitrogen Corporation, Carlsbad, Калифорния (№ по каталогу IVGN PV4774). Результаты представлены в таблице 2.

Пример D

Анализ ингибирования Jak2

Соединения формулы I исследовали на их способность ингибировать Jak2 с использованием общего способа анализа ингибирования ферментов, в котором аналитическая смесь содержала 500 мкМ АТФ, 10 мкМ пептида Omnia® Y7 (№ по каталогу IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, Калифорния) и 4 нМ Jak2 в общем объеме 20 мкл. Домен киназы Jak2 человека, содержащий аминокислоты 808-1132, закупили у компании Invitrogen Corporation, Carlsbad, Калифорния (№ по каталогу IVGN PV4210). Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Пример E

Анализ ингибирования Jak3

Соединения формулы I исследовали на их способность ингибировать Jak3 с использованием общего способа анализа ингибирования ферментов, в котором аналитическая смесь содержала 500 мкМ АТФ, 10 мкМ пептида Omnia® Y7 (№ по каталогу IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, Калифорния) и 1,5 нМ Jak3 в общем объеме 20 мкл. GST-меченный домен киназы Jak3 человека, содержащий аминокислоты 781-1124, закупили у компании Invitrogen Corporation, Carlsbad, Калифорния

(№ по каталогу IVGN PV3855). Результаты представлены в таблице 2.

Пример F

Анализ ингибирования Tyk2

Соединения формулы I исследовали на их способность ингибировать Tyk2 с использованием общего способа анализа ингибирования ферментов, в котором аналитическая смесь содержала 500 мкМ АТФ, 8 мкМ пептида Omnia® Y12 (№ по каталогу IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, Калифорния) и 1 нМ Tyk2 в общем объеме 20 мкл. Домен киназы Tyk2 человека, содержащий аминокислоты 886-1187 с 10 дополнительными гистидиновыми остатками (гистидин-меченные) на карбоксильном конце, экспрессировали и очистили от бакуловируса в компании Array BioPharma Inc. (Boulder, Колорадо). После очистки гистидиновую метку расщепили, используя стандартные условия. Результаты представлены в таблице 2.

В таблице 1 представлены значения IC_{50} для соединений настоящего изобретения при испытании в анализах примеров A и D. IC_{50} фермента Jak2 определили как >1000 нМ, если ингибирование >50% не наблюдалось при концентрации исследуемого соединения 1000 нМ.

Таблица 1		
№ примера	Фермент TrkA IC_{50} (нМ)	Фермент Jak2 IC_{50} (нМ)(% ингибирования при 1000 нМ)
1	0,7	>1000 (39,5)
2	0,7	>1000 (19,1)
3	2,3	>1000 (10,1)
4	0,95	>1000 (18,8)
5	0,95	>1000 (14,2)
6	1,55	>1000 (12,9)
7	0,45	106,8 (90,0)

№ примера	Фермент TrkA IC_{50} (нМ)	Фермент Jak2 IC_{50} (нМ)(% ингибирования при 1000 нМ)
	1,1	>1000 (25,7)
9	3,45	>1000 (4,6)
10	1,05	>1000 (47,5)
11	777,1	>1000 (10,1)
12	238,25	>1000 (4,5)
13	0,5	>1000 (41,4)
14	0,55	470 (66,7)
15	0,6	156 (83,1)
16	0,9	>1000 (31,7)
17	2,15	>1000 (5,6)
18	38,3	>1000 (2,8)
19	74,25	>1000 (3,4)
20	0,6	257 (78,9)
21	2,95	>1000 (5,8)
22	2,1	>1000 (9,8)
23	1,1	>1000 (10,1)
24	3,6	>1000 (11,5)
25	0,4	>1000 (19,4)
26	1,3	>1000 (9,9)
27	214,5	>1000 (1,3)
28	2,8	>1000 (5,0)
29	1,3	>1000 (13,2)
30	1,95	>1000 (25,7)
31	10,6	>1000 (5,1)

№ примера	Фермент TrkA IC_{50} (нМ)	Фермент Jak2 IC_{50} (нМ)(% ингибирования при 1000 нМ)
-----------	-----------------------------	--

5	32	5,3	>1000 (8,6)
	33	1,5	23,4(99,9)
	34	1,1	42,3 (96,9)
	35	1,2	278 (77,4)
	36	2,1	>1000 (22,2)
10	37	1,65	>1000 (25,0)
	38	1,3	>1000 (18,2)
	39	0,7	>1000 (30,4)
	40	0,8	>1000 (41,4)
	41	28,9	>1000 (6,0)
15	42	48,3	>1000 (7,7)
	43	139	>1000 (4,2)
	44	1,5	300 (71,5)
	45	1,4	195 (84,0)
	46	3,3	>1000 (13,8)
20	47	1,5	>1000 (37,3)
	48	0,6	429 (72,7)
	49	4,2	>1000 (17,2)
	50	1,23	418 (73,7)
	51	1,18	186 (82,5)
	52	7,4	>1000 (9,4)
	53	10,4	>1000 (8,7)
	54	2,25	>1000 (23,0)
	55	1	>1000 (24,1)

№ примера	Фермент TrkA IC ₅₀ (нМ)	Фермент Jak2 IC ₅₀ (нМ)(% ингибирования при 1000 нМ)
25	56	>1000 (28,0)
	57	>1000 (9,7)
	58	>1000 (4,7)
	59	>1000 (14,5)
	60	>1000 (21,1)
30	61	699 (54,4)
	62	>1000 (35,2)
	63	>1000 (33,1)
	64	575 (60,3)
	65	>1000 (34,1)
35	66	>1000 (24,7)
	67	>1000 (22,3)
	68	>1000 (23,0)
	69	>1000 (6,0)
	70	>1000 (9,0)
40	71	>1000 (6,2)
	72	>1000 (11,7)
	73	>1000 (4,9)
	74	>1000 (12,2)
	75	>1000 (15,1)
	76	>1000 (4,8)
	77	>1000 (15,3)
	78	>1000 (5,8)
	79	698 (54,8)

№ примера	Фермент TrkA IC ₅₀ (нМ)	Фермент Jak2 IC ₅₀ (нМ)(% ингибирования при 1000 нМ)
45	80	869 (50,7)
	81	666 (54,4)
	82	>1000 (10,7)
	83	>1000 (26,3)
	84	>1000 (2,7)
	85	>1000 (6,0)

5	86	26,7	>1000 (17,3)
	87	16,1	>1000 (37,2)
	88	6.13	>1000 (15,1)
	89	3,6	>1000 (33,1)
	90	0,95	472 (67,3)
10	91	3,2	>1000 (34,9)
	92	1013,3	>1000 (0,5)
	93	5,1	>1000 (34,7)
	94	568,2	>1000 (4,4)
	95	5,4	>1000 (19,2)
15	96	342,5	>1000 (4,8)
	97	6,2	>1000 (6,8)
	98	9,0	>1000 (23,7)
	99	7,0	>1000 (45,8)
	100	4,7	>1000 (13,8)
15	101	11,7	>1000 (26,2)
	102	5,2	>1000 (17,3)
	103	87,8	>1000 (4,5)

№ примера	Фермент TrkA IC ₅₀ (нМ)	Фермент Jak2 IC ₅₀ (нМ) (% ингибирования при 1000 нМ)
20	104	>1000 (6,1)
	105	>1000 (18,7)
	106	>1000 (8)
	107	>1000 (7,1)
	108	>1000 (2,8)
25	109	>1000 (-0,3)
	110	>1000 (-0,5)
	111	>1000 (0,1)
	112	>1000 (3,2)
	113	>1000 (44,6)
30	114	>1000 (5)
	115	>1000 (12,6)
	116	>1000 (4,7)
	117	>1000 (-1,4)
	118	>1000 (-4,5)
35	119	>1000 (1,7)
	120	>1000 (2,3)
	121	>1000 (3,7)
	122	>1000 (7,4)
	123	>1000 (38,8)
40	124	759 (53,3)
	125	>1000 (6,1)
	126	>1000 (-1)
	127	>1000 (0,2)

№ примера	Фермент TrkA IC ₅₀ (нМ)	Фермент Jak2 IC ₅₀ (нМ) (% ингибирования при 1000 нМ)
40	128	>1000 (1,2)
	129	>1000 (25,2)
	130	>1000 (27,9)
	131	>1000 (14,6)
	132	>1000 (3,7)
45	133	>1000 (14,4)
	134	>1000 (3,3)
	135	>1000 (-1)
	136	>1000 (4,8)
	137	>1000 (3,6)
45	138	>1000 (10)
	139	>1000 (-0,4)

5	140	0,9	76,7 (90,1)
	141	9,4	>1000 (9,4)
	142	12,7	>1000 (-0,9)
	143	8,0	>1000 (7)
	144	не испытывали	не испытывали
10	145	не испытывали	не испытывали
	146	не испытывали	не испытывали
	147	30,8	>1000 (0,9)
	148	1,1	>1000 (44,3)
	149	6,1	>1000 (10,2)
10	150	5,7	>1000 (8,9)
	151	1,4	>1000 (35,6)
	152	18,1	>1000 (7,6)

	№ примера	Фермент TrkA IC ₅₀ (нМ)	Фермент Jak2 IC ₅₀ (нМ)(% ингибирования при 1000 нМ)
15	153	2,1	>1000 (33,8)
	154	1,3	524 (64,4)
	155	0,2	>1000 (33,3)
	156	2,1	>1000 (16,1)
	157	2,8	>1000 (9,6)
20	158	9,9	>1000 (14,4)
	159	4,3	>1000 (28,9)
	160	25,6	>1000 (8,5)
	161	3,0	>1000 (27,4)
	162	2,2	444 (66,2)
25	163	не испытывали	не испытывали
	164	не испытывали	не испытывали
	165	1,1	>1000 (26,8)
	166	2,4	>1000 (13,8)
	167	2,2	>1000 (9,8)
30	168	1,2	>1000 (23,2)
	169	0,9	759 (51,9)
	170	11,6	>1000 (0,7)
	171	4,7	>1000 (7,8)
	172	2,5	>1000 (11)
35	173	1,5	>1000 (5,4)
	174	16,3	>1000 (6,4)
	175	12,2	>1000 (3,8)
	176	27,2	>1000 (6,3)
	177	1,8	>1000 (26,2)

	№ примера	Фермент TrkA IC ₅₀ (нМ)	Фермент Jak2 IC ₅₀ (нМ)(% ингибирования при 1000 нМ)
40	178	2,5	>1000 (16,9)
	179	8,5	>1000 (-0,2)
	180	12,3	>1000 (-0,8)
	181	17,1	>1000 (5,2)
	182	11,3	>1000 (21,2)
45	183	6,9	>1000 (-0,8)
	184	7,4	>1000 (11,8)
	185	8,6	>1000 (11,7)
	186	57,1	>1000 (10,5)
	187	61,6	>1000 (9,1)
45	188	83,0	>1000 (9,3)
	189	76,4	>1000 (4,6)
	190	2,4	>1000 (28,4)
	191	69,5	>1000 (4,8)
	192	437,8	>1000 (0,3)
	193	15,6	>1000 (8,4)

5	194	4,7	>1000 (31,2)
	195	7,7	>1000 (16,2)
	196	6,8	>1000 (10,6)
	197	4,8	>1000 (3,6)
	198	242,8	>1000 (1,6)
	199	3,6	>1000 (38,8)
	200	12,7	>1000 (12,5)
	201	71,8	>1000 (3,8)

	№ примера	Фермент TrkA IC ₅₀ (нМ)	Фермент Jak2 IC ₅₀ (нМ)(% ингибирования при 1000 нМ)
10	202	19,3	>1000 (11,5)
	203	не испытывали	не испытывали
	204	16,6	>1000 (37)
	205	14,3	>1000 (7,2)
	206	3,9	>1000 (12,6)
	207	33,3	>1000 (0,9)
15	208	1,7	>1000 (21,2)
	209	17,1	>1000 (5,4)
	210	3,3	>1000 (32,3)
	211	4,2	>1000 (19,5)
	212	38,0	>1000 (14,2)
	213	6,8	>1000 (21,9)
20	214	8,6	>1000 (29,7)
	215	15,3	>1000 (28,3)
	216	3,1	670 (54)
	217	5,8	551 (61,7)
	218	33,9	>1000 (24,6)
	219	187,7	>1000 (25,5)
25	220	109,9	>1000 (15,2)
	221	49,3	>1000 (-1,2)
	222	не испытывали	не испытывали
	223	не испытывали	не испытывали
	224	не испытывали	не испытывали
	225	52,4	>1000 (2,7)
30	226	10,5	>1000 (100)
	227	12,3	445,8 (62,8)

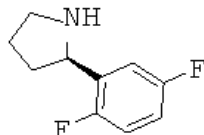
	№ примера	Фермент TrkA IC ₅₀ (нМ)	Фермент Jak2 IC ₅₀ (нМ)(% ингибирования при 1000 нМ)
35	228	13,0	>1000 (31,9)
	229	15,9	>1000 (34,9)
	230	3,0	665,6 (53,3)
	231	8,7	>1000 (26,6)
	232	4,5	>1000 (31,9)
	233	75,9	>1000 (6,7)
	234	10,7	>1000 (5,3)
	235	2,8	311 (73,1)
40	236	2,2	419 (69,1)
	237	2,1	616 (51,9)
	238	1,9	499 (58,9)
	239	10,1	>1000 (15,5)
	240	11,3	не испытывали
	241	21,8	не испытывали
45	242	8,9	не испытывали
	243	9	не испытывали
	244	38,2	не испытывали

Типичные соединения настоящего изобретения были протестированы при проведении четырех анализов фермента киназы Jak, описанных в примерах C, D, E и F. Значения

IC₅₀ представлены в таблице 2. Обнаружено, что эти соединения еще более селективны в отношении ингибирования активности киназы TrkA по сравнению с ингибированием активности киназ Jak1, Jak3 и Tyk2, чем по сравнению с ингибированием Jak2.

Таблица 2						
№ примера	TrkA IC ₅₀ (нМ)	Jak1 IC ₅₀ (нМ) (% ингибирования при 1000 нМ)	Jak2 IC ₅₀ (нМ) (% ингибирования при 1000 нМ)	Jak3 IC ₅₀ (нМ) (% ингибирования при 1000 нМ)	Tyk2 IC ₅₀ (нМ) (% ингибирования при 1000 нМ)	
30	1,9	>1000 (13,4)	>1000 (30,4)	>1000 (2,9)	>1000 (11,3)	
52	7,4	>1000 (8,6)	>1000 (13,0)	>1000 (0,8)	>1000 (13,8)	
140	0,9	546 (64,2)	76,7 (98,5)	>1000 (20,2)	>1000 (34,8)	
93	5,1	>1000 (19,7)	>1000 (42,2)	>1000 (10,6)	>1000 (17,2)	
106	7,6	>1000 (8,2)	>1000 (21,0)	>1000 (9,7)	>1000 (14,8)	
114	17,1	>1000 (10,9)	>1000 (15,6)	>1000 (8,5)	>1000 (11,4)	
181	29,8	>1000 (12,8)	>1000 (18,1)	>1000 (8,9)	>1000 (10,7)	
91	3,2	>1000 (20,3)	>1000 (42,1)	>1000 (8,3)	>1000 (14,8)	
123	6,3	>1000 (22,0)	>1000 (49,1)	>1000 (8,9)	>1000 (14,4)	
124	2,9	>1000 (36,4)	759 (72,3)	>1000 (7,2)	>1000 (16,2)	
190	2,4	>1000 (14,3)	>1000 (33,9)	>1000 (7,2)	>1000 (13,4)	
98	9,0	>1000 (8,8)	>1000 (27,8)	>1000 (5,5)	>1000 (9,2)	
194	4,6	>1000 (7,4)	>1000 (37,6)	>1000 (2,6)	>1000 (8,1)	

Препарат А



(R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин

Этап А: Получение (R)-трет-бутил 2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-карбоксилата. Раствор трет-бутил пирролидин-1-карбоксилата (20 г, 116,8 ммоль) и (-)-спартеина (32,9, 140 ммоль) в МТБЭ (360 мл) охладили до -78°C и через канюлю, по каплям ввели втор-BuLi (100 мл, 140 ммоль, 1,4 М в циклогексане), поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при -78°C, а затем по каплям добавили раствор ZnCl₂ (93,4 мл, 93,4 ммоль, 1 М в Et₂O) при быстром перемешивании, поддерживая внутреннюю температуру ниже -65°C. Полученную светлую суспензию перемешивали при -78°C в течение 30 минут, а затем нагрели до комнатной температуры. Полученную смесь последовательно обработали 2-бром-1,4-дифторбензолом (14,5 мл, 128 ммоль), Pd(OAc)₂ (1,31 г, 5,8 ммоль) и трет-Bu₃P-NBF₄ (2,03 г, 7,0 ммоль) одной порцией. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили концентрированный раствор NH₄OH (10,5 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Полученную суспензию отфильтровали через Целит, и промыли осадок на фильтре Et₂O (1 л). Фильтрат промыли 1 М водным раствором HCl (0,5 л) и насыщенным солевым раствором. Органический слой отфильтровали и концентрировали, и неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 5-10% EtOAc/гексаны для получения продукта (R)-трет-бутил 2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого маслянистого вещества (23,9 г, выход 72%).

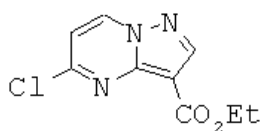
Этап В: Получение (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидина. К (R)-трет-бутил 2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-карбоксилату (23,9 г, 84,4 ммоль) добавили 4 н. раствор HCl в диоксане (56,2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов добавили эфир (200 мл), перемешивали смесь в течение 10 минут. Полученную

суспензию отфильтровали, получив солянокислую соль указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (17,2 г). Для получения свободного основания HCl соль продукта диспергировали в смеси EtOAc (200 мл) и раствора NaOH (100 мл, 2 н. в воде). Слои разделили, и водный слой экстрагировали EtOAc.

5 Объединенные органические экстракты отфильтровали и концентрировали для получения заданного продукта в виде жидкости (13,2 г, выход 85%).

Энантиомерный избыток (% э.и.) (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидина определили следующим образом: к раствору (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидина в этаноле добавили избыток N-(2,4-динитро-5-фторфенил)-L-аланин амида (FDAA, реагент
10 Марфея). Смесь нагревали с дефлегматором примерно две минуты. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавили ацетонитрилом и анализировали при помощи ВЭЖХ (колонок YMC ODS-AQ 4,6×50 мм 3 мкм 120A; подвижная фаза: 5-95% растворителя В в А; растворитель А: H₂O/1% iPrOH/10 мМ ацетата аммония, и растворитель В: АСН/1% iPrOH /10 мМ ацетата аммония; скорость
15 потока: 2 мл/мин). Энантиомерный избыток (% э.и.) определили по площади пиков двух образовавшихся диастереомерных производных. Рацемический эталон 1:1 приготовили по такому же способу, как описано в настоящем документе, заменив (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин на (рац)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин. Э.и. % соединения, указанного в заголовке, полученного так, как описано выше, составил
20 >93%.

Препарат В



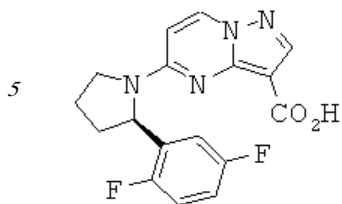
Этил 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат

Этап А: Получение этил 5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. Этил 3-амино-1Н-пиразол-4-карбоксилат (25,0 г, 161 ммоль) и (Е)-этил 3-этоксикарилат (35,8 мл, 242 ммоль) смешали в ДМФ (537 мл). Добавили карбонат цезия (78,7 г, 242 ммоль)
30 и нагревали смесь до 110°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и подкислили HOAc до pH 4. Полученный осадок отфильтровали и промыли водой и EtOAc, получив указанное в заголовке соединение в виде рыхлого белого вещества. Дополнительное количество материала получили
35 обработкой водой. Фильтрат концентрировали для удаления ДМФ, разбавили EtOAc (500 мл) и промыли H₂O. Полученный осадок в слое EtOAc отфильтровали и промыли водой и EtOAc для получения дополнительного количества продукта. Твердые вещества объединили и высушили в вакууме для получения этил 5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (33,3 г, выход 100%) в виде рыхлого белого вещества. МС (apci) m/z=206,2 (М-Н).

40 Этап В: Получение этил 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. Этил 5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (22,7 г, 110 ммоль) суспендировали в фосфорил трихлориде (100 мл) и нагревали с дефлегматором. После нагревания в течение 2 часов реакционную смесь охладили и концентрировали для удаления избытка POCl₃. Остаток разбавили в ДХМ (100 мл) и медленно переместили в колбу, содержащую
45 ледяную воду. Смесь разделили, и экстрагировали водный слой ДХМ. Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали для получения этил 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (24,2 г, выход 97,6%)

в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (apci) $m/z=225,9$ (M+H).

Препарат С

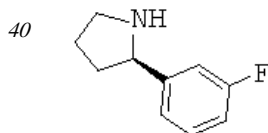


10 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота

Этап А: Получение (R)-этил 5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. Смесь этил 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (препарат В, 2,00 г, 8,86 ммоль), (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидина (препарат А, 1,62 г, 8,86 ммоль), диизопропилэтиламина (3,09 мл, 17,7 ммоль) и бутан-1-ола (2,95 мл, 8,86 ммоль) нагревали при 100°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили EtOAc (30 мл) и водой (10 мл). Нерастворенное твердое вещество отфильтровали и промыли Et₂O для получения указанного в заголовке соединения в виде светло-оранжевого твердого вещества (2,13 г). Органический слой выделили из фильтрата, промыли насыщенным соевым раствором (10 мл) и высушили над MgSO₄. Раствор отфильтровали и концентрировали для получения дополнительного количества твердого вещества, которое очистили хроматографией на диоксиде кремния, используя градиентное элюирование с 50-100% EtOAc/гексаны. В результате получили указанное в заголовке соединение (0,50 г) в виде светло-желтого твердого вещества. Общий выход составил 2,63 г, 79,7%. МС (apci) $m/z=373,1$ (M+H).

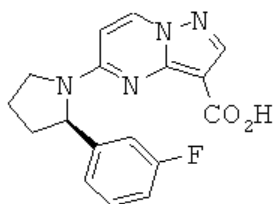
Этап В: Получение (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. (R)-этил 5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (2,13 г, 5,72 ммоль) суспендировали в EtOH (28,6 мл) и нагревали при 90°C в течение 20 минут (гомогенный). Добавили 1 М раствор LiOH в воде (11,4 мл, 11,4 ммоль) и нагревали реакцию смесь в течение 15 часов при 90°C. После охлаждения реакцию смесь концентрировали, разбавили водой и промыли EtOAc для удаления не прореагировавших исходных материалов. Затем водный слой отделили и подкислили до pH 1 при помощи 2 н. раствора HCl. После экстракции ДХМ и EtOAc объединенные органические фракции высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали для получения (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (1,82 г, 92,4%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (apci) $m/z=345,0$ (M+H).

Препарат D



(R)-2-(3-фторфенил)пирролидин Получили по способу препарата А, заменив 2-бром-1,4-дифторбензол на 1-бром-3-фторбензол на этапе А. МС (apci) $m/z=166,0$ (M+H). Э.и. % указанного в заголовке соединения составил 94%.

Препарат Е

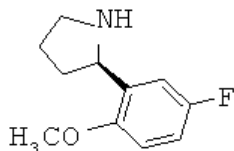


(R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота

Этап А: Получение (R)-этил 5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. Получили по способу препарата С, заменив (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин на этапе А на (R)-2-(3-фторфенил)пирролидин. МС (apci) $m/z=355,0$ (M+H).

Этап В: Получение (R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. (R)-этил 5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (0,76 г, 2,14 ммоль) суспендировали в EtOH (10,7 мл), и нагревали смесь при 90°C в течение 20 минут (гомогенный). Добавили 1 М водный раствор LiOH (4,29 мл, 4,29 ммоль), и нагревали реакционную смесь в течение 15 часов при 90°C. После охлаждения реакционную смесь концентрировали, разбавили водой и промыли EtOAc для удаления не прореагировавших исходных материалов. Затем водный слой отделили и подкислили до pH 4 при помощи 2 н. раствора HCl. После экстракции ДХМ и EtOAc объединенные органические фракции высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали для получения (R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,60 г, выход 85,7%) в виде стекловидного желтого вещества. МС (apci) $m/z=327,0$ (M+H).

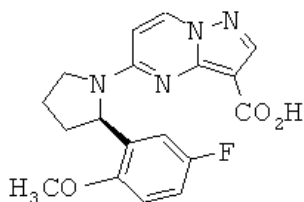
Препарат F



(R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин

Получили по способу препарата А, заменив 2-бром-1,4-дифторбензол на 2-бром-4-фтор-1-метоксибензол на этапе А. МС (apci) $m/z=196,1$ (M+H). Э.и. % указанного в заголовке соединения составил >99%.

Препарат G

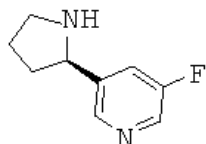


(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота

В закрытой пробирке смешали этил 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (препарат В, 500 мг, 2,22 ммоль), (R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидина гидрохлорид (513 мг, 2,22 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,774 мл, 4,43 ммоль) в изопропанол (2 мл) и нагревали при 160°C в течение 3 дней. Добавили 2 н. раствор NaOH (6 мл) и MeOH (5 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем нагревали до 40°C в течение 3 часов.

Реакционную смесь частично концентрировали, обработали насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл), и экстрагировали смесь при помощи EtOAc. Объединенные органические экстракты отфильтровали, концентрировали и очистили остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-60% смесью ацетонитрил/вода для

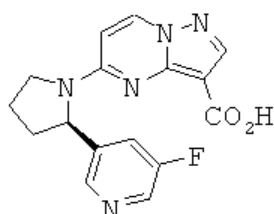
Препарат Н



(R)-3-фтор-5-(пирролидин-2-ил)пиридин

Получили по способу препарата А, заменив 2-бром-1,4-дифторбензол на 3-бром-5-фторпиридин на этапе А. МС (apci) $m/z=167,1$ ($\text{M}+\text{H}$). Э.и. % указанного в заголовке соединения составил 92%.

Препарат I

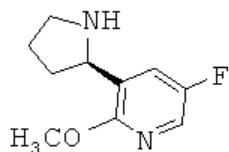


(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота

Этап А: Получение этил 5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. Этил 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (препарат В, 0,50 г, 2,22 ммоль), (R)-3-фтор-5-(пирролидин-2-ил)пиридина дигидрохлорид (0,53 г, 2,22 ммоль) и диизопропилэтиламин (1,46 мл, 8,86 ммоль) смешали в изопропанол (2 мл) и нагревали при 95°C в течение 70 часов. Неочищенный продукт очистили обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-50% смесью ацетонитрил/вода для получения указанного в заголовке соединения (540 мг, выход 68,6%). МС (apci) $m/z=356,0$ ($\text{M}+\text{H}$).

Этап В: Получение 5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Этил 5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (0,540 г, 1,52 ммоль) растворили в MeOH (20 мл) и обработали 1 н. раствором NaOH (13 мл). После перемешивания в течение 5 дней добавили лимонную кислоту (твердую) для подкисления смеси до pH 4-5. Добавили насыщенный водный раствор NaCl (10 мл) и экстрагировали реакцию смесь ДХМ и EtOAc. Объединенные органические слои объединили для получения 5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,49 г, выход 99%). МС (apci) $m/z=328,0$ ($\text{M}+\text{H}$).

Препарат J

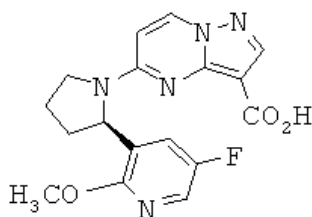


(R)-5-фтор-2-метокси-3-(пирролидин-2-ил)пиридин

Этап А: Получение 3-бром-5-фтор-2-метоксипиридина. 3-Бром-5-фторпиридин-2 (1Н)-он (10,0 г, 52,1 ммоль) и Ag_2CO_3 (10,0 г, 36,5 ммоль) смешали в толуоле (100 мл) и по каплям добавили йодметан (3,89 мл, 62,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, отфильтровали через Целит и промыли твердое вещество толуолом. Фильтрат концентрировали, и очистили остаток на силикагелевой колонке (5-25% EtOAc /гексаны) для получения 3-бром-5-фтор-2-метоксипиридина (4,70 г, 43,8%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

Этап В: Получение (R)-5-фтор-2-метокси-3-(пирролидин-2-ил)пиридина. Получили по способу препарата А, заменив 2-бром-1,4-дифторбензол на 3-бром-5-фтор-2-метоксипиридин на этапе А. МС (apci) $m/z=197,1$ (M+H). Э.и. % указанного в заголовке соединения составил 98%.

Препарат К

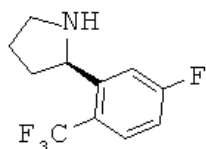


(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота

Этап А: Получение (R)-этил 5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. Этил 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (препарат В, 0,75 г, 3,32 ммоль), (R)-5-фтор-2-метокси-3-(пирролидин-2-ил)пиридина дигидрохлорид (0,984 г, 3,66 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,32 мл, 13,3 ммоль) и н-бутанол (1,1 л) нагревали при 90°C в течение 48 часов. Реакционную смесь разбавили EtOAc , и промыли смесь водой, насыщенным солевым раствором и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали, получили темно-оранжевое маслянистое вещество. Маслянистое вещество очистили хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 50-80% градиентом EtOAc /гексаны, для получения (R)-этил 5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (0,72 г, выход 56,2%) в виде желтой пены. МС (apci) $m/z=386,0$ (M+H).

Этап В: (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота. К суспензии (R)-этил 5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (0,72 г, 1,868 ммоль) в MeOH (9,34 мл) добавили 1 н. раствор LiOH (3,74 мл, 3,74 ммоль), и нагревали реакцию смесь до 70°C в течение 15 часов. После охлаждения реакцию смесь концентрировали, а полученный остаток разбавили в воде. После подкисления лимонной кислотой (твердой), водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали для получения (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,67 г, 100%) в виде твердого желтого вещества. МС (apci) $m/z=357,9$ (M+H).

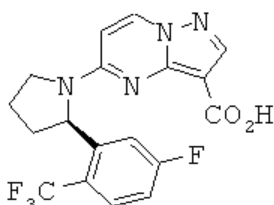
Препарат L



(R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин

Получили по способу препарата А, заменив 2-бром-1,4-дифторбензол на 2-бром-4-фтор-1-(трифторметил)бензол на этапе А. МС (apci) $m/z=234,1$ (M+H). Э.и. % указанного в заголовке соединения составил 90%.

Препарат М

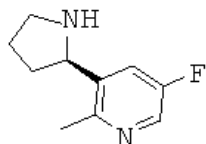


(R)-5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота

Этап А: Получение (R)-этил 5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. Этил 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (препарат В, 0,51 г, 2,26 ммоль), (R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидина гидрохлорид (0,610 г, 2,26 ммоль) и диизопропилэтиламин (1,12 мл, 6,78 ммоль) суспендировали в изопропанол (2,5 мл) и нагревали до 120°C в течение 24 часов. Реакционную смесь очистили обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-75% смесью ацетонитрил/вода для получения указанного в заголовке соединения (0,92 г, выход 96,4%). МС (apci) $m/z=423,0,0$ (M+H).

Этап В: Получение 5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. (R)-этил 5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (0,92 г, 2,2 ммоль) смешали с 1 н. раствором NaOH (25 мл) и MeOH (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, а затем нагрели до 40°C для завершения реакции. Лимонную кислоту (твердую) добавляли до достижения pH смеси 4-5. Добавили насыщенный солевой раствор (10 мл) и экстрагировали ДХМ и EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали, и очистили неочищенный продукт обращенно-фазовой силикагелевой колоночной хроматографией, элюируя 0-60% смесью ацетонитрил/вода для получения 5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (0,45 г, 52%). МС (apci) $m/z=395,0$ (M+H).

Препарат N



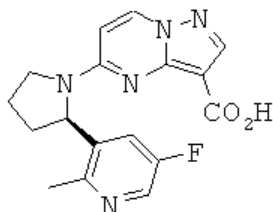
(R)-5-фтор-2-метил-3-(пирролидин-2-ил)пиридин

Этап А: Получение 3-бром-5-фтор-2-метилпиридина: 2,3-Дибром-5-фторпиридин (5,0 г, 19,6 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,13 г, 0,98 ммоль) и метилбороновую кислоту (3,52 г, 58,9 ммоль) смешали в диоксане (50 мл), затем обработали K₂CO₃ (8,13, 58,9 ммоль) и водой (10 мл). Смесь продули N₂, затем нагревали до 110°C в закрытом сосуде в течение 16

часов. Охлажденную смесь разделили между водой (100 мл) и EtOAc (50 мл), слои отделили. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и объединенные органические фазы промыли насыщенным соевым раствором (50 мл), высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией, элюируя 1-3% смесью EtOAc/гексаны для получения продукта в виде твердого белого вещества (1,20 г, выход 32%). МС (apci) m/z=190,2 (M+).

Этап В: Получение (R)-5-фтор-2-метил-3-(пирролидин-2-ил)пиридина: Получили по способу препарата А, заменив 2-бром-1,4-дифторбензол на 3-бром-5-фтор-2-метилпиридин на этапе А. МС (apci) m/z=181,1 (M+H).

Препарат О

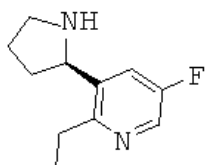


(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота

Этап А: Получение (R)-этил 5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата: К раствору этил 5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (препарат В, этап А, 372 мг, 1,8 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (874 мг, 1,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем обработали ДИЭА (1,57 мл, 8,99 ммоль) и (R)-5-фтор-2-метил-3-(пирролидин-2-ил)пиридина дигидрохлоридом (455 мг, 1,80 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов, смесь разделили между 10% раствором лимонной кислоты (50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделили, и экстрагировали водный слой EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы последовательно промыли водой (30 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл), водой (30 мл) и насыщенным соевым раствором (2×30 мл), затем высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией, элюируя 1% смесью MeOH/ДХМ для получения продукта в виде белой пены (480 мг, выход 72%). МС (apci) m/z=370,0 (M+H).

Этап В: Получение (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты: К раствору (R)-этил 5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (480 мг, 1,3 ммоль) в смеси ТГФ:MeOH:вода 1:1:1 (30 мл) добавили моногидрат гидроксида лития (164 мг, 3,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали до 1/3 объема, подкислили до pH 3 1 н. раствором HCl и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным соевым раствором (20 мл), высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке продукта в виде твердого белого вещества (381 мг, выход 86%). МС (apci) m/z=342,0 (M+H).

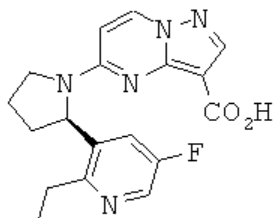
Препарат Р



(R)-2-этил-5-фтор-3-(пирролидин-2-ил)пиридин

Получили по способу препарата N, заменив метилбороновую кислоту на этилбороновую кислоту на этапе А. МС (apci) $m/z=195,1$ (M+H).

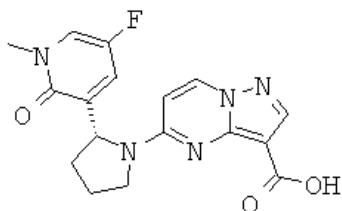
Препарат Q



(R)-5-(2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота

Получили по способу препарата O, заменив (R)-5-фтор-2-метил-3-(пирролидин-2-ил)пиридина дигидрохлорид на (R)-2-этил-5-фтор-3-(пирролидин-2-ил)пиридина дигидрохлорид на этапе А. МС (apci) $m/z=356,0$ (M+H).

Препарат R



(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота

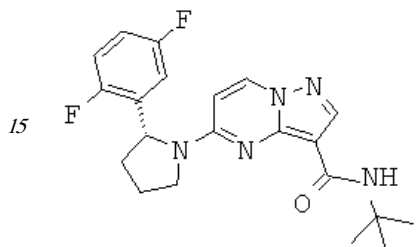
Этап А: Получение (R)-этил 5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. К смеси (R)-этил 5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (1,0 г, 2,60 ммоль, препарат K, этап А) и AcOH (7,44 мл, 130 ммоль) добавили HBr (4,76 мл, 33 вес.% в уксусной кислоте, 26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавили EtOAc, промыли водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очистили колоночной хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 2-3% смесью MeOH/ДХМ для получения указанного в заголовке продукта (0,73 г, 76%). МС (apci) $m/z=372,0$ (M+H).

Этап В: Получение (R)-этил 5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. К суспензии (R)-этил 5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (0,73 г, 1,97 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 0°C добавили LiH (20 мг, 2,36 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут добавили раствор MeI (0,56 г, 3,93 ммоль) в ДМФ (2 мл), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь охладили до 0°C и погасили ледяной водой (30 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×), промыли водой и насыщенным соевым

раствором, высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очистили колоночной хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 2,5% смесью $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ для получения указанного в заголовке продукта (0,64 г, 85%). МС (apci) $m/z=386,0$ ($\text{M}+\text{H}$).

Этап С: Получение (R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиазоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Получили по способу, описанному в препарате К, этап В, используя (R)-этил 5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиазоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат для получения указанного в заголовке соединения (0,571 г, выход 96%). МС (apci) $m/z=358,0$ ($\text{M}+\text{H}$).

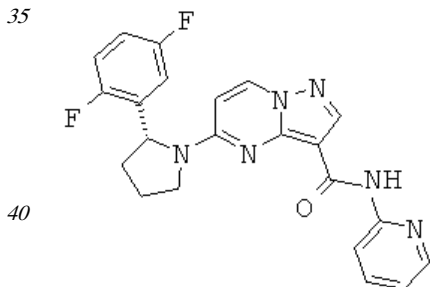
Пример 1



(R)-N-трет-бутил-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиазоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

К раствору (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиазоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат С, 20,0 мг, 0,058 ммоль) и HATU (24,3 мг, 0,064 ммоль) в сухом ДМФ (0,4 мл) добавили трет-бутиламин (12,7 мг, 0,174 ммоль), а затем диизопропилэтиламин (22,5 мг, 0,174 ммоль). Смесью перемешивали в атмосфере N_2 в течение 18 часов, а затем добавили к H_2O (3 мл) и перемешали. Смесью экстрагировали EtOAc , и промыли объединенные экстракты 1 М раствором HCl , H_2O , насыщенным раствором NaHCO_3 и высушили над MgSO_4 . Раствор элюировали через SiOH колонку SPE, элюируя сначала 50% смесью EtOAc -гексаны, а затем EtOAc . Объединенную смесь в EtOAc концентрировали, а остаточное бесцветное стекловидное вещество обработали гексанами и получили белую суспензию. Гексаны удалили, а твердое вещество промыли гексанами и высушили в вакууме для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (20 мг, 90%). МС (apci) $m/z=400,1$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 2

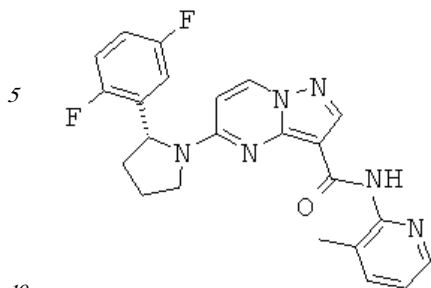


(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)пиазоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получили по способу, описанному для примера 1, используя 2-аминопиридин (2 эквивалента) и нагревая при 90°C в течение 7 часов. Неочищенный материал очистили SiO_2 колоночной хроматографией (50% EtOAc -гексаны) для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого

вещества (выход 45%). МС (apci) $m/z=421,1$ (M+H).

Пример 3



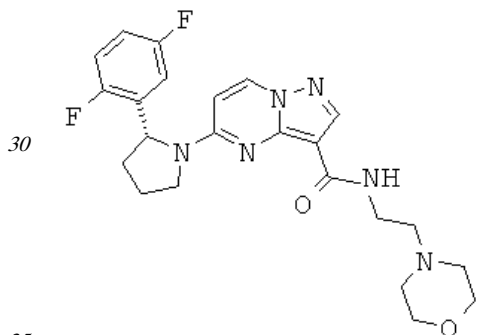
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(3-метилпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

К суспензии (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат С, 25,0 мг, 0,072 ммоль) в CCl_4 (1,0 мл) добавили

тионилхлорид (0,10 мл) и нагревали смесь с дефлегматором в течение 4 часов. Смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали до хрупкой пены. Пену растворили в пиридине (2 мл), добавили 2-амино-3-метил-пиридин (9,3 мг, 0,086 ммоль), и нагревали смесь при 90°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и выпарили пиридин. Остаток разделили в 1 М растворе NaOH и EtOAc, перемешали и удалили слой EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc, и промыли объединенные EtOAc фракции H_2O , насыщенным раствором NaCl и высушили над MgSO_4 . Раствор отфильтровали и концентрировали, а полученное твердое вещество промыли сухим Et_2O для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого

белого вещества (7 мг, 29%). МС (apci) $m/z=435,1$ (M+H).

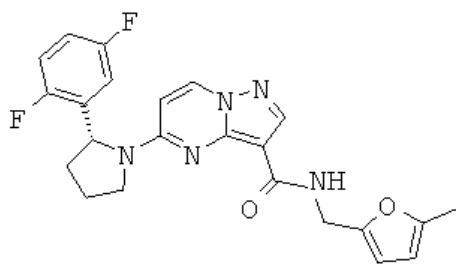
Пример 4



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

Указанное в заголовке соединение получили по способу, описанному для примера 1, используя 2-морфолиноэтанамид (1,5 эквив.). Объединенные EtOAc экстракты промыли 1 М раствором Na_2CO_3 , H_2O , насыщенным раствором NaCl и высушили над MgSO_4 . Раствор отфильтровали через SiOH колонку SPE, элюируя сначала EtOAc, а затем 10% смесью MeOH/EtOAc. Объединенную смесь в MeOH/EtOAc концентрировали, а остаточное бесцветное стекловидное вещество растерли с гексанами и получили мелкий белый осадок. Растворитель декантировали, а твердое вещество промыли гексанами и высушили в вакууме. В результате получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (79%). МС (apci) $m/z=457,1$ (M+H).

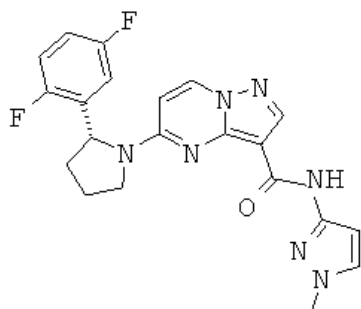
Пример 5



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

Указанное в заголовке соединение получили по способу, описанному для примера 1, используя (5-метилфуран-2-ил)метанамин (1,5 эквив.). Высушенный раствор EtOAc отфильтровали через упакованный слой Целита и концентрировали. Остаточное бесцветное стекловидное вещество обработали Et₂O до растворения, затем разбавили гексанами для получения белой суспензии. Растворители декантировали, твердое вещество промыли гексанами и высушили в вакууме. В результате получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (выход 43%). МС (apci) m/z= 438,1 (M+H).

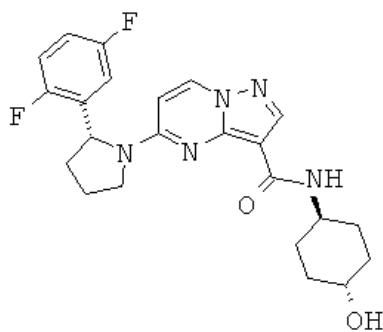
Пример 6



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

Указанное в заголовке соединение получили по способу, описанному для примера 3, используя 1-метил-1Н-пиразол-3-амин (1,5 эквив.) при комнатной температуре в течение 64 часов. Неочищенный раствор EtOAc элюировали через SiOH колонку SPE (элюирование с EtOAc) и концентрировали. Остаточное твердое белое вещество промыли 10% смесью Et₂O-гексаны и высушили в вакууме для получения указанного в заголовке соединения (выход 47%). МС (apci) m/z=424,1 (M+H).

Пример 7

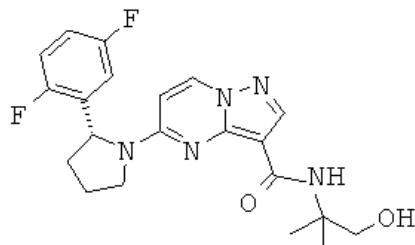


5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)
пиразоло[1,5-а]пириимидин-3-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получили по способу, описанному для примера

1, используя транс-4-аминоциклогексанол (1,5 эквив.). Объединенные EtOAc экстракты промыли 1 М раствором Na_2CO_3 , H_2O , насыщенным раствором NaCl и высушили над MgSO_4 . Раствор отфильтровали через слой Целита и концентрировали, а остаточное бесцветное стекловидное вещество обработали гексанами и получили белую суспензию. Гексаны декантировали, а твердое вещество промыли гексанами и высушили в вакууме. В результате получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (выход 86%). МС (apci) $m/z=442,1$ ($\text{M}+\text{H}$).

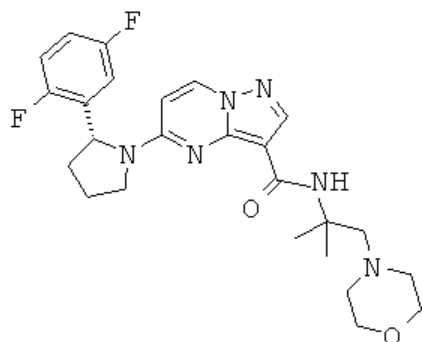
Пример 8



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

Указанное соединение получили согласно примеру 3, используя 2-амино-2-метилпропан-1-ол (4 эквив.). В этом случае амин добавили к неочищенному хлориду кислоты в ТГФ при 0°C и перемешивали смесь в течение 15 часов, в течение этого времени температура смеси достигла комнатной температуры через 1-2 часа. Реакционную смесь разделили в H_2O и 50% смеси EtOAc-гексаны. Органический слой удалили, а водный слой экстрагировали 50% смесью EtOAc-гексаны. Объединенные органические фракции промыли 1 М раствором NaOH , H_2O и насыщенным раствором NaCl . Раствор высушили над MgSO_4 и элюировали через SiOH колонку SPE, элюируя сначала 50% смесью EtOAc-гексаны, а затем EtOAc. Объединенную смесь EtOAc концентрировали, а остаточное бесцветное стекловидное вещество растворили в Et_2O . Добавили гексан, и полученную белую суспензию концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 57%). МС (apci) $m/z=416,1$ ($\text{M}+\text{H}$).

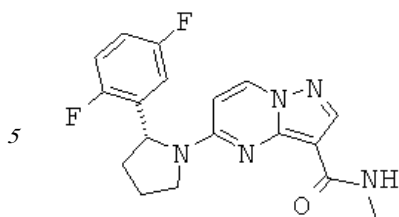
Пример 9



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

Указанное соединение получили согласно примеру 4, используя 2-метил-1-морфолинопропан-2-амин (1,5 эквив.). Это соединение выделили в виде белого твердого вещества после SiO_2 хроматографии с использованием EtOAc для элюирования (выход 83%). МС (apci) $m/z=485,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

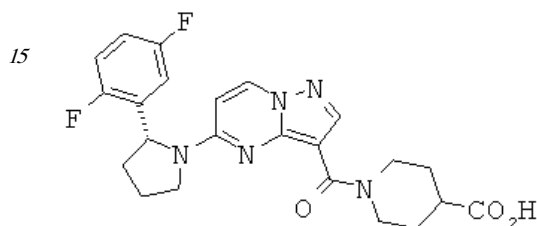
Пример 10



(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

10 Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на метиламин для получения конечного продукта в виде твердого белого вещества (34 мг, выход 83%). МС (apci) $m/z=358,1$ (M+H).

Пример 11

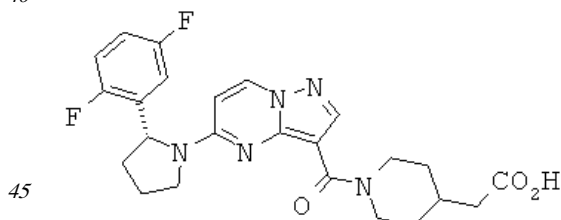


20 (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил)пиперидин-3-карбоновая кислота

Этап А: Получение (R)-этил 1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил)пиперидин-4-карбоксилата: Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на этил пиперидин-4-карбоксилат. Неочищенный материал очистили на препаративной ТСХ пластине, элюируя сначала EtOAc, а затем 10% смесью MeOH/EtOAc для получения указанного в заголовке соединения (49 мг, выход 88%). МС (apci) $m/z=484,1$ (M+H).

Этап В: (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил)пиперидин-4-карбоновая кислота: (R)-этил 1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил)пиперидин-4-карбоксилат (49 мг, 0,10 ммоль) растворили в смеси ТГФ/MeOH 1:1 (1,0 мл) и добавили 1 М раствор LiOH (0,20 мл, 0,20 ммоль). Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и концентрировали реакционную смесь. Остаток разбавили в воде и подкислили смесью 2 н. раствором HCl. Смесью экстрагировали ДХМ и EtOAc. Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток растерли с гексанами, и полученную белую суспензию концентрировали для получения конечного продукта (43 мг, выход 92%) в виде твердого белого вещества. МС (apci) $m/z=456,1$ (M+H).

Пример 12

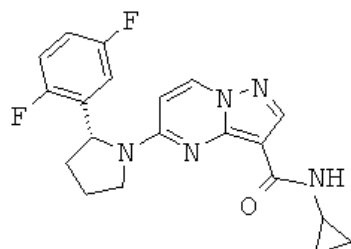


(R)-2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)уксусная кислота

Этап А: Получение (R)-этил 2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)ацетата: Получили по способу, описанному в примере 11, заменив этил пиперидин-4-карбоксилат на этил 2-(пиперидин-4-ил)ацетат на этапе А (48 мг, выход 83%). МС (apci) $m/z=498,1$ (M+H).

Этап В: Получение (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты: Получили так же, как описано в примере 11, этап В, получили конечный продукт (30 мг, выход 66%) в виде твердого белого вещества. МС (apci) $m/z=470,1$ (M+H).

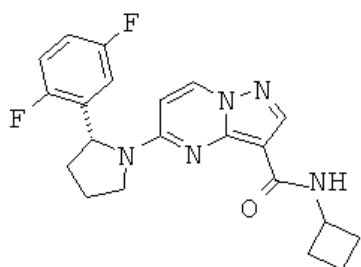
Пример 13



(R)-N-циклопропил-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксами́д

Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на циклопропанамин. Неочищенный материал очистили препаративной ТСХ, элюируя EtOAc, а затем 10% смесью MeOH/EtOAc для получения конечного продукта в виде твердого белого вещества (28 мг, выход 63%). МС (apci) $m/z=384,1$ (M+H).

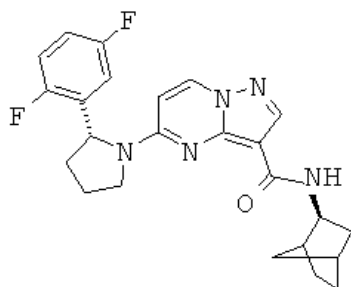
Пример 14



(R)-N-циклобутил-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксами́д

Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на циклобутанамин для получения конечного продукта в виде твердого белого вещества (41 мг, выход 88%). МС (apci) $m/z=398,1$ (M+H).

Пример 15

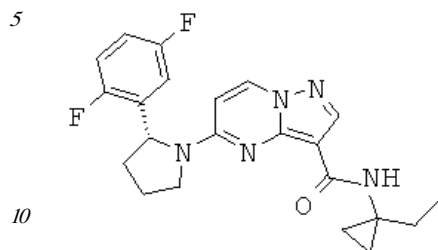


N-((2S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксами́д

Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на (2R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-амин. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой

хроматографией, элюируя 0-100% смесью ацетонитрил/вода для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (47 мг, выход 92%). МС (apci) $m/z=438,2(M+H)$.

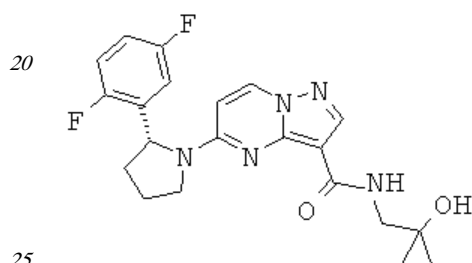
Пример 16



(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-гидроксиметил)циклопропил пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 8, используя (1-аминоциклопропил) метанол (1,5 эквив.) по способу, описанному в примере 8. Указанное в заголовке соединение получили в виде твердого белого вещества (выход 35%). МС (apci) $m/z=414,1(M+H)$.

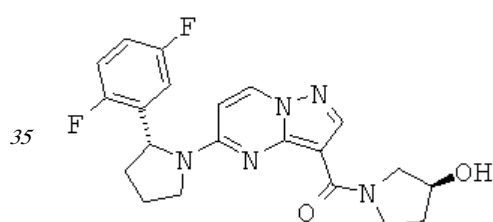
Пример 17



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

Получили по способу, описанному в примере 8, используя 1-амино-2-метилпропан-2-ол (4,0 эквив.). Указанное в заголовке соединение получили в виде твердого белого вещества (выход 62%). МС (apci) $m/z=416,1(M+H)$.

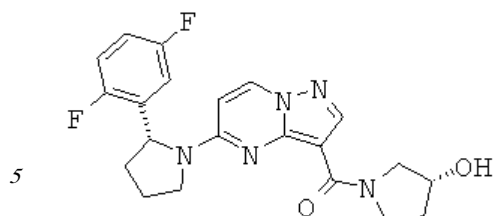
Пример 18



(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанол

Указанное в заголовке соединение получили по способу, описанному в примере 1, используя (S)-пирролидин-3-ол (2,0 эквив.). Объединенную смесь EtOAc концентрировали, а остаточное бесцветное стекловидное вещество растворили в EtOAc. Добавили гексаны, и полученную белую суспензию концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 42%). МС (apci) $m/z=414,1(M+H)$.

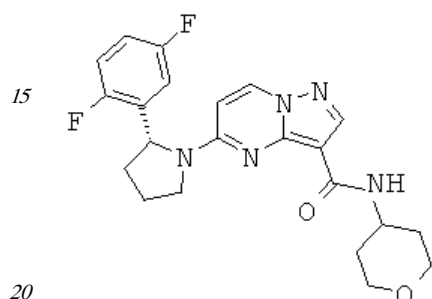
Пример 19



(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанон

Получили по способу, описанному в примере 18, используя (R)-пирролидин-3-ол (2,0 эквив.). Указанное в заголовке соединение получили в виде твердого белого вещества (выход 99%). МС (apci) $m/z=414,1$ (M+H).

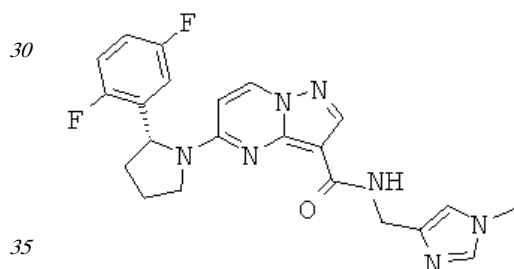
Пример 20



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

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 1, используя тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (2,0 эквив.). Объединенную смесь EtOAc концентрировали, а остаточное бесцветное стекловидное вещество растворили в EtOAc. Добавили гексаны, и полученную белую суспензию концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 68%). МС (apci) $m/z=428,1$ (M+H).

Пример 21

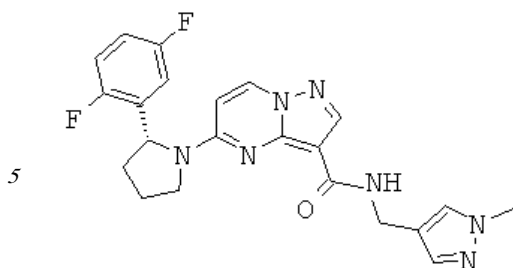


(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((1-метил-1Н-имидазол-4-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на (1-метил-1Н-имидазол-4-ил)метанамин. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-100% смесью ацетонитрил/вода для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (22 мг, выход 43%). МС (apci) $m/z=438,1$ (M+H).

Пример 22

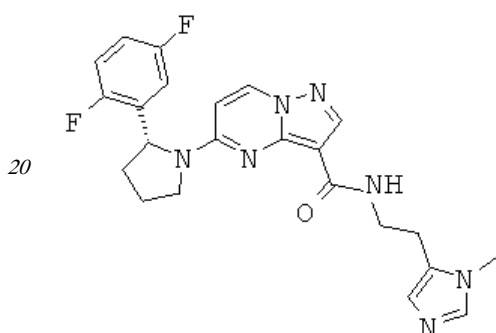
45



(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксами́д

10 Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метана́мин. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-100% смесью ацетонитрил/вода для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (34 мг, выход 67%). МС (apci) $m/z=438,1$ (M+H).

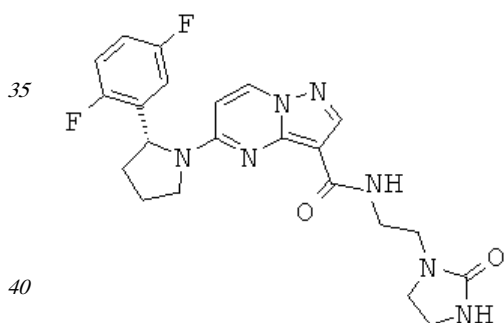
15 Пример 23



25 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)этил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксами́д

30 Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на 2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)этана́мин. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-100% смесью ацетонитрил/вода для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (26 мг, выход 49%). МС (apci) $m/z=452,2$ (M+H).

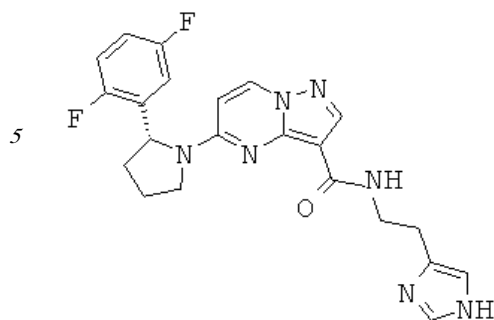
35 Пример 24



(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксами́д

45 Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на 1-(2-аминоэтил)имидазолидин-2-он. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-100% смесью ацетонитрил/вода для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (23 мг, выход 43%). МС (apci) $m/z=456,1$ (M+H).

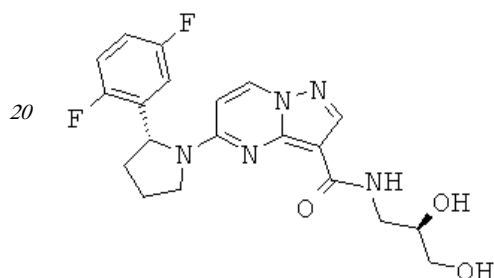
Пример 25



(R)-N-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на гистамин. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-100% смесью ацетонитрил/вода для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (17 мг, выход 34%). МС (apci) $m/z=438,2$ (M+H).

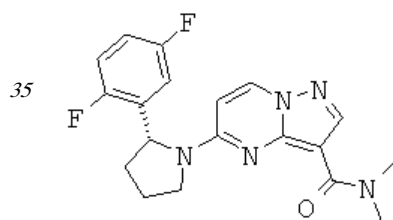
Пример 26



5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2,3-дигидроксипропил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на (R)-3-аминопропан-1,2-диол. Неочищенный материал очистили препаративной ТСХ, используя EtOAc, затем 10% MeOH/EtOAc для элюирования, и получили указанное в заголовке соединение (19 мг, выход 39%) в виде твердого белого вещества. МС (apci) $m/z=418,1$ (M+H).

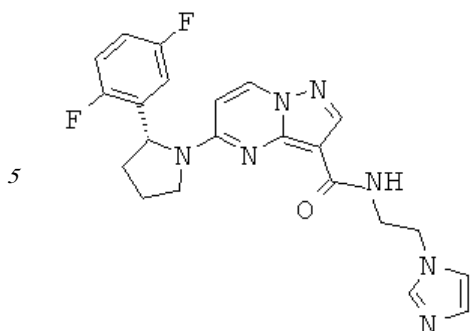
Пример 27



(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N,N-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на диметиламин. Неочищенный материал очистили препаративной ТСХ, элюируя EtOAc, затем 10% MeOH/EtOAc для получения указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 19%) в виде твердого белого вещества. МС (apci) $m/z=372,1$ (M+H).

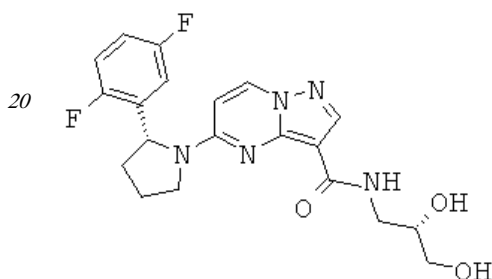
Пример 28



10 (R)-N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на 2-(1H-имидазол-1-ил)этанамина дигидробромид. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-100% смесью ацетонитрил/вода для получения
15 указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (25 мг, выход 57%). МС (apci) m/z=438,1 (M+H).

Пример 29

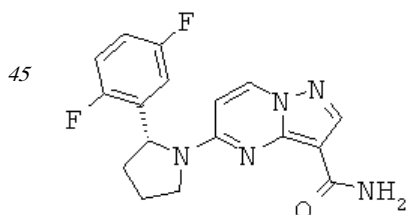


25 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-2,3-дигидроксипропил)пиразоло [1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Смесь (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат С, 400 мг, 1,16 ммоль), НАТУ (486 мг, 1,28 ммоль) и (S)-3-аминопропан-1,2-диола (318 мг, 3,49 ммоль) в сухом ДМФ (3,0 мл) перемешивали
30 1-2 минуты при комнатной температуре. Добавили диизопропилэтиламин (ДИЭА) (0,62 мл, 3,49 ммоль) и продули реакционную смесь N₂, закрыли и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь добавили к H₂O (15 мл), перемешали и экстрагировали EtOAc. Объединенные EtOAc экстракты промыли
35 H₂O, насыщенным раствором NaHCO₃ и высушили над MgSO₄/активированным углем. Раствор элюировали через SiO₂ колонку, элюируя сначала EtOAc, а затем 10% смесью MeOH/EtOAc. Объединенную смесь 10% MeOH/EtOAc концентрировали, а остаток, бесцветное стекловидное вещество, растворили в минимальном количестве CH₂Cl₂.

40 Добавили гексан, а полученную белую суспензию обработали ультразвуком и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (205 мг, 42%). МС (apci) m/z=418,1 (M+H).

Пример 30



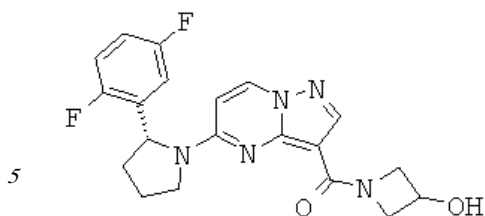
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Этап А: Получение 5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила. К смеси 5-амино-1Н-пиразол-4-карбонитрила (2,70 г, 25,0 ммоль) и Cs_2CO_3 (16,3 г, 50,0 ммоль) в сухом ДМФ (70 мл) добавили этил 3-этоксикарилат (5,41 г, 37,5 ммоль) и нагревали смесь при 100°C в течение 4 часов. Смесь охладили до комнатной температуры, и полученную суспензию вылили в деионизированную H_2O (150 мл). Полученный водный раствор охладили на ледяной бане и медленно добавили концентрированную HCl при перемешивании до $\text{pH}=3,5$. Полученный осадок собрали, промыли H_2O , а затем Et_2O . Твердое вещество высушили в вакууме для получения продукта в виде светло-бежевого порошка (3,87 г, 97%). МС (apci) $m/z=159,0$ (M-1).

Этап В: Получение (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила. В колбу поместили продукт этапа А (2,80 г, 17,5 ммоль), бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)-фосфония гексафторфосфат (9,28 г, 21,0 ммоль) и сухой ДМФ (35 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 минут и последовательно добавили (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин (препарат А, 3,84 г, 21,0 ммоль) и диизопропилэтиламин (6,78 г, 62,5 ммоль) (умеренно экзотермическая реакция). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и вылили в H_2O (175 мл). Смесь экстрагировали 50% смесью EtOAc -гексаны, и объединенные органические фракции промыли последовательно 1 М раствором HCl , H_2O , 1 М раствором Na_2CO_3 и насыщенным раствором NaCl . Раствор высушили над MgSO_4 /активированным углем и отфильтровали через короткий слой SiO_2 (350 мл фильтровальная воронка, заполненная на 1/4 SiO_2 , покрытым слоем MgSO_4), используя для элюирования 50% смесь EtOAc -гексаны. Раствор концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде хрупкой белой пены, которую измельчили для получения сыпучего твердого белого вещества и высушили в вакууме (5,50 г, 97%). МС (apci) $m/z=326,2$ (M+H).

Этап С: Получение (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. Продукт этапа В (3,00 г, 8,85 ммоль) добавили небольшими частями, в течение 5 минут, к концентрированной H_2SO_4 (30 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов (смесь стала гомогенной через 5 минут). Раствор медленно добавили к охлажденной H_2O (300 мл) при перемешивании, и экстрагировали смесь EtOAc . Объединенные порции EtOAc промыли H_2O , 1 М раствором Na_2CO_3 и насыщенным раствором NaCl . Раствор EtOAc высушили над MgSO_4 /активированным углем, отфильтровали через упакованный слой Целита и концентрировали для получения белой пены. Пену растворили в минимальном количестве CH_2Cl_2 и добавили гексан для инициации образования белого осадка. Смесь концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде сыпучего твердого белого вещества после высушивания в вакууме (2,80 г, 92%). МС (apci) $m/z=344,1$ (M+H).

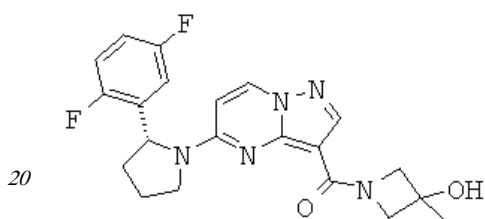
Пример 31



(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон

10 Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 1, используя азетидин-3-ола гидрохлорид (2,0 эквив.). В этом случае высушенный раствор EtOAc элюировали через SiOH колонку SPE, элюируя сначала EtOAc, а затем 10% смесью MeOH-EtOAc. Объединенную смесь MeOH-EtOAc концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 43%). МС (apci) $m/z=400,0$ (M+H).

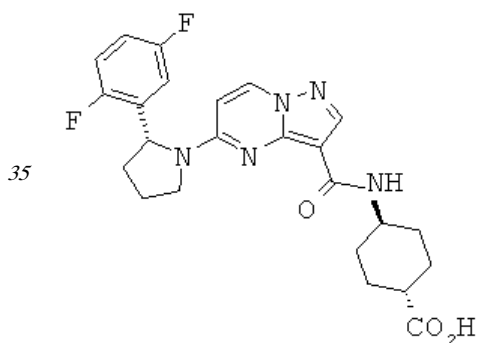
15 Пример 32



(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанон

25 Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 1, используя 3-метил-азетидин-3-ола трифторацетат (2,0 эквив.). Высушенный раствор EtOAc элюировали через SiOH колонку SPE, элюируя сначала EtOAc, а затем 10% смесью MeOH-EtOAc. Объединенную смесь MeOH-EtOAc концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 71%). МС (apci) $m/z=414,1$ (M+H).

30 Пример 33



40 Транс-4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)циклогексанкарбоновая кислота

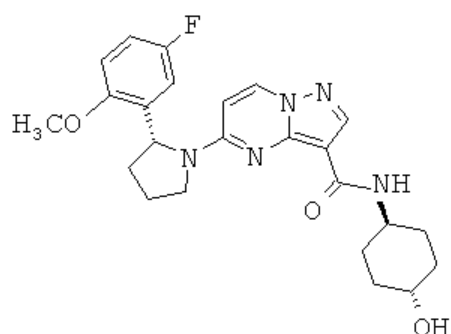
45 Этап А: Получение (транс)-метил 4-аминоциклогексанкарбоксилата гидрохлорида. (Транс)-4-аминоциклогексанкарбоновую кислоту (200 мг, 1,40 ммоль) суспендировали в MeOH (5,5 мл) и охладили до -10°C . К смеси по каплям добавили SOCl_2 (204 мкл, 2,79 ммоль), и перемешивали смесь в течение 15 минут. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры в течение 15 минут, а затем нагревали с дефлегматором в течение 1 часа. После охлаждения смесь концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 96,1%). МС (apci) $m/z=158,0$ (M+H),

Этап В: Получение (транс)-метил 4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)циклогексанкарбоксилата. Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на (транс)-метил 4-аминоциклогексанкарбоксилата гидрохлорид. Неочищенный материал очистили
 5 препаративной ТСХ, используя EtOAc, затем 10% MeOH/EtOAc для элюирования, и получили указанное в заголовке соединение (38 мг, выход 91%) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (apci) $m/z=484,1$ (M+H).

Этап С: Получение (транс)-4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)циклогексанкарбоновой кислоты.

10 Получили по способу, описанному в примере 11, этап В, получили указанное в заголовке соединение (29 мг, выход 79%) в виде твердого белого вещества. МС (apci) $m/z=470,1$ (M+H).

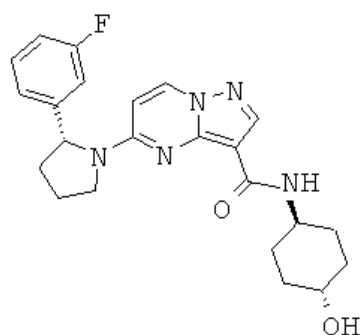
Пример 34



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

25 Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат G) и (транс)-4-аминоциклогексанол. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-60% смесью ацетонитрил/вода для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (32 мг,
 30 выход 97%). МС (apci) $m/z=454,1$ (M+H).

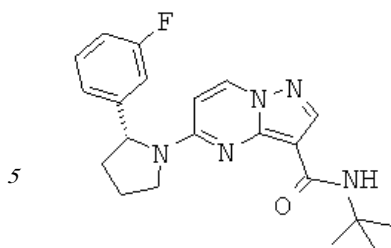
Пример 35



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

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат E) и
 45 (транс)-4-аминоциклогексанол, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (31 мг, выход 62%). МС (apci) $m/z=424,1$ (M+H).

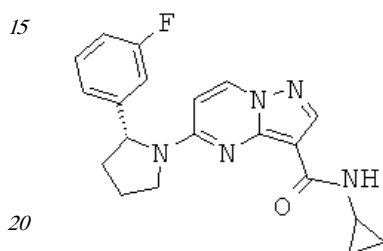
Пример 36



(R)-N-трет-бутил-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

10 Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат Е), получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (33 мг, выход 74%). МС (apci) $m/z=382,1$ (M+H).

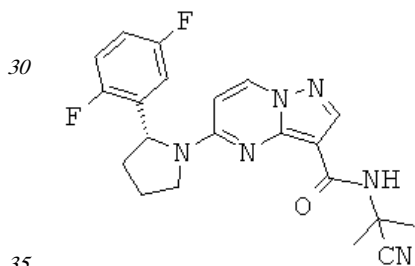
Пример 37



(R)-N-циклопропил-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

25 Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат Е) и циклопропиламин, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (23 мг, выход 54%). МС (apci) $m/z=366,1$ (M+H).

Пример 38

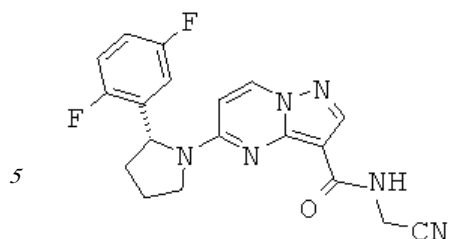


(R)-N-(2-цианопропан-2-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

40 Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на 2-амино-2-метилпропанонитрил. Неочищенный материал очистили препаративной ТСХ, используя EtOAc, затем 10% MeOH/EtOAc для элюирования, и получили указанное в заголовке соединение (15 мг, выход 41%) в виде твердого белого вещества. МС (apci) $m/z=411,1$ (M+H).

Пример 39

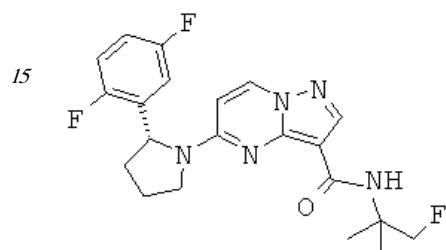
45



(R)-N-(цианометил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-3-карбоксамид

10 Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на 2-аминоацетонитрил для получения конечного продукта в виде твердого белого вещества (31 мг, выход 94%). МС (apci) $m/z=383,0$ (M+H).

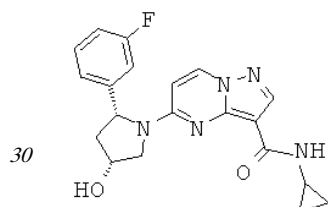
Пример 40



20 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, заменив трет-бутиламин на 1-фтор-2-метилпропан-2-амин, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (31 мг, выход 84%). МС (apci) $m/z=418,0$ (M+H).

Пример 41



N-циклопропил-5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-3-карбоксамид

35 Этап А: Получение (R)-3-Стрет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлорбутанонитрила. Трет-бутилдиметилсиланкарбонитрил (20,0 г, 142 ммоль), (R)-2-(хлорметил)оксиран (13,1 г, 142 ммоль) и тетрабутиламмония цианид (0,380 г, 1,42 ммоль) смешали и нагревали при 100°C в течение 15 часов. После охлаждения неочищенную смесь концентрировали, а остаток очистили хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 5% смесью EtOAc/гексаны для получения (R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлорбутанонитрила (17,9 г, 54%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

40 Этап В: Получение (R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(3-фторфенил)-3,4-дигидро-2H-пиррола. (3-фторфенил)магния бромид (203 мл, 102 ммоль, 0,5 М в эфире) медленно добавили через шприц к раствору (R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-4-хлорбутанонитрила (9,50 г, 40,6 ммоль) в МТБЭ (120 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение двух часов и медленно, в течение 15 минут, добавили ДМЭ (35 мл), а затем EtOH (23 мл). После перемешивания в течение ночи добавили насыщенный солевой раствор (50 мл) и 1 М раствор NaOH (50 мл) и перемешивали реакционную смесь 1 час. Реакционную смесь отфильтровали через слой Целита, и собранное твердое

вещество промыли EtOAc. Фильтрат промыли 1 н. раствором NaOH и насыщенным соевым раствором, отфильтровали через фазоразделительную бумагу и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения, которое использовали напрямую на следующем этапе. МС (apci) $m/z=294,2$ (M+H).

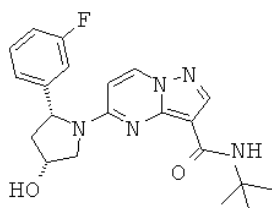
Этап С: Получение (2R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-фторфенил)пирролидина. (R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-5-(3-фторфенил)-3,4-дигидро-2H-пиррол (6,21 г, 21,2 ммоль) растворили в метаноле (100 мл) и AcOH (10 мл). Реакционную смесь охладил до -78°C и медленно, небольшими частями, добавили боргидрид натрия (2,00 г, 52,9 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры на ночь. Реакционную смесь концентрировали, и разбавили остаток EtOAc и 1 н. раствором NaOH. Добавили дополнительное количество гранул NaOH для подщелачивания водного слоя. Органический слой отделили, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Оставшееся маслянистое вещество очистили хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 5% смесью MeOH/EtOAc для получения (2R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-фторфенил)пирролидина (4,82 г, 77,1%) в виде коричневого маслянистого вещества. МС (apci) $m/z=296,1$ (M+H).

Этап D: Получение этил 5-((2R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. Получили по способу получения препарата С, используя (2R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-фторфенил)пирролидин на этапе А. МС (apci) $m/z=485,1$ (M+H).

Этап E: Получение 5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Этил 5-((2R,4R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (205 мг, 0,422 ммоль) суспендировали в EtOH (2,0 мл) и добавили 1 М раствор LiOH (0,845 мл, 0,845 ммоль). Смесь нагревали с дефлегматором в течение 4 часов и добавили еще одну порцию 1 М раствора LiOH (0,845 мл, 0,845 ммоль). Смесь нагревали с дефлегматором в течение ночи, охладил до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавили в воде, и обработали смесь 2 н. раствором HCl до достижения pH 1. Смесь экстрагировали ДХМ и EtOAc, и объединенные экстракты высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали для получения 5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (124 мг, 86%) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

Этап F: Получение N-циклопропил-5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. Получили по способу, описанному в примере 1, используя 5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту и заменив трет-бутиламин на циклопропиламин, получили конечный продукт в виде твердого белого вещества (15 мг, выход 66%). МС (apci) $m/z=382,1$ (M+H).

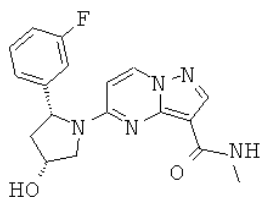
Пример 42



N-трет-бутил-5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя 5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту и трет-бутиламин, получили конечный продукт в виде твердого белого вещества (24 мг, выход 100%). МС (apci) $m/z=398,1$ (M+H).

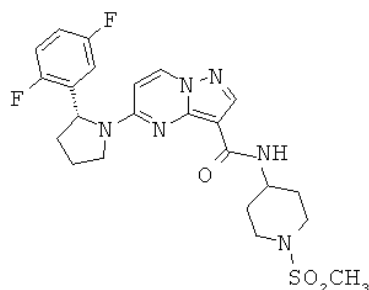
Пример 43



5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя 5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту и метиламин, получили конечный продукт в виде твердого белого вещества (9,4 мг, выход 45%). МС (apci) $m/z=356,1$ (M+H).

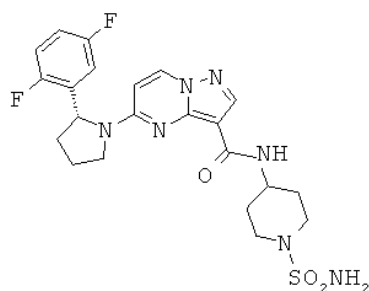
Пример 44



(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин гидрохлорид (1,5 эквив.). Указанное в заголовке соединение выделили в виде твердого белого вещества (выход 83%) после очистки на SiO_2 колонке (элюируя 50% смесью EtOAc-гексаны, потом EtOAc, а затем 10% смесью MeOH-EtOAc). МС (apci) $m/z=505,0$ (M+H).

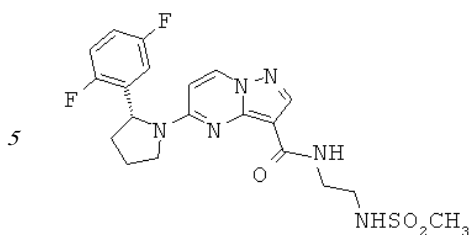
Пример 45



(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-сульфамоилпиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя 4-аминопиперидин-1-сульфонамид (1,5 эквив.). Указанное в заголовке соединение выделили в виде твердого белого вещества (выход 80%) после колоночной очистки на SiO_2 (элюируя 50% смесью EtOAc-гексаны, затем EtOAc, а затем 10% смесью MeOH-EtOAc). МС (apci) $m/z=506,0$ (M+H).

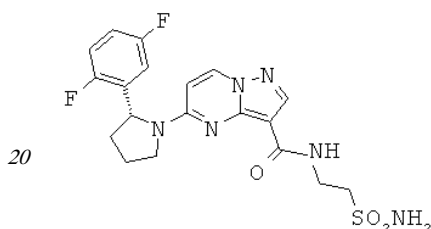
Пример 46



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

10 Получили по способу, описанному в примере 1, используя N-(2-аминоэтил)
метансульфонамида гидрохлорид (2,0 эквив.). Указанное в заголовке соединение
выделили в виде твердого белого вещества (выход 67%) после колоночной очистки на
SiO₂ (элюируя 50% смесью EtOAc-гексаны, затем EtOAc, а затем 10% смесью MeOH-
EtOAc). МС (apci) m/z=465,0 (M+H).

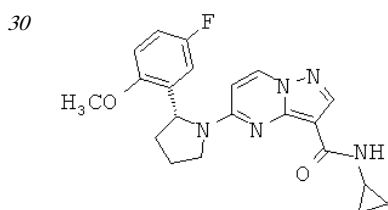
Пример 47



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

25 Получили по способу, описанному в примере 1, используя 2-аминоэтансульфонамид
(2,0 эквив.). Указанное в заголовке соединение выделили в виде твердого белого
вещества (выход 67%) после колоночной очистки на SiO₂ (элюируя 50% смесью EtOAc-
гексаны, затем EtOAc, а затем 10% смесью MeOH-EtOAc). МС (apci) m/z=451,0 (M+H).

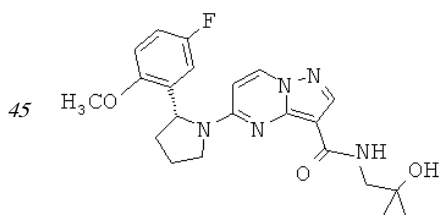
Пример 48



35 (R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]
пиримидин-3-карбоксамид

40 Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-
метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту
(препарат G) и циклопропиламин, получили указанное в заголовке соединение в виде
твердого белого вещества (19 мг, выход 68%). МС (apci) m/z=396,0 (M+H).

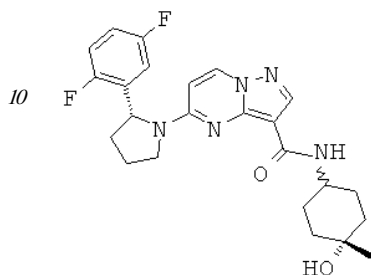
Пример 49



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

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат G) и 1-амино-2-метилпропан-2-ол, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (17 мг, выход 55%). МС (apci) $m/z=428,1$ (M+H).

Пример 50

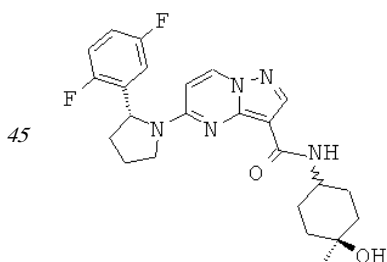


5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (диастереомер 1)

Этап А: Получение диастереомерных трет-бутил-4-гидрокси-4-метилциклогексил карбаматов. Раствор трет-бутил 4-оксоциклогексилкарбамата (1,20 г, 5,63 ммоль) в сухом ТГФ (28,1 мл, 5,63 ммоль) охладили до -78°C и добавили 3,0 М раствор MeMgCl (5,72 мл, 17,2 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 часов. Реакционную смесь погасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавили в воде и ДХМ, добавили твердую лимонную кислоту до разделения фаз. Органический слой отделили и промыли насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным соевым раствором. Раствор высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали для получения смеси диастереомерных продуктов в виде твердого белого вещества. Два диастереомера разделили с использованием хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом 20-80% EtOAc/гексаны: неосновной изомер (45,1 мг, выход 7%), основной изомер (113 мг, выход 18%). МС (apci) $m/z=130,0$ (M+H - Boc).

Этап В: Получение 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (диастереомер 1). Неосновной изомер из этапа А (45,1 мг, 0,197 ммоль) растворили в ДХМ (1,0 мл) и добавили 4 н. раствор HCl в диоксане (492 мкл, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали для получения 4-амино-1-метилциклогексанола (неосновной изомер). 4-амино-1-метилциклогексанола прореагировал с (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислотой (препарат С) в соответствии с методикой, описанной в примере 1, для получения указанного в заголовке продукта в виде твердого белого вещества (14 мг, выход 48%). МС (apci) $m/z=456,1$ (M+H).

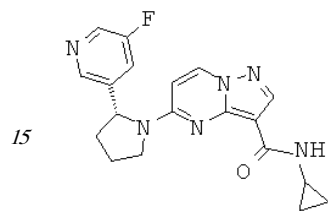
Пример 51



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

Основной изомер из этапа А в примере 50 (45,1 мг, 0,197 ммоль) растворили в ДХМ (1,0 мл) и добавили 4 н. раствор HCl в диоксане (492 мкл, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали для получения 4-амино-1-метилциклогексанола (основной изомер). 4-амино-1-метилциклогексанол прореагировал с (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил) пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислотой (препарат С) в соответствии со способом, описанным в примере 1, для получения указанного в заголовке продукта в виде твердого белого вещества (10,7 мг, выход 38%). МС (apci) m/z=456,1 (M+H).

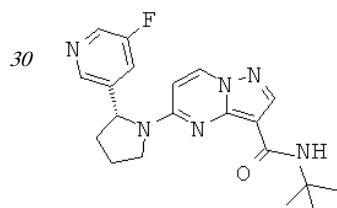
Пример 52



(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамид

20 К раствору (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат I, 30,0 мг, 0,092 ммоль) и HATU (52,1 мг, 0,137 ммоль) в сухом ДМФ (0,5 мл) добавили циклопропиламин (10,5 мг, 0,183 ммоль), а затем диизопропилэтиламин (35,5 мг, 0,275 ммоль). Смесь перемешивали под атмосферой N₂ в течение 43 часов. Неочищенную смесь очистили обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-50% смесью ацетонитрил/вода для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (26 мг, выход 78%). МС (apci) m/z=367,0 (M+H).

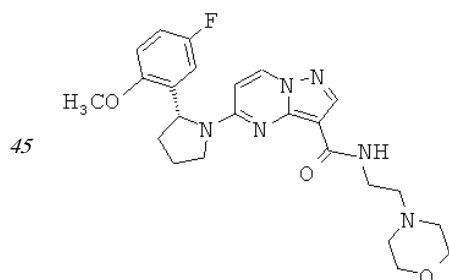
Пример 53



35 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a] пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат I) и 2-метилпропан-2-амин, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (23 мг, выход 67%). МС (apci) m/z=383,1 (M+H).

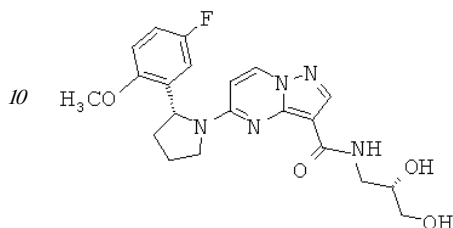
Пример 54



(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 4, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат G) и 2-морфолиноэтанамина (1,5 эквив.). Указанное в заголовке соединение получили в виде твердого белого вещества (выход 65%). МС (apci) $m/z=469,1$ (M+H).

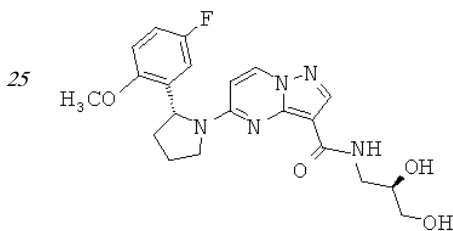
Пример 55



15 N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат G) и (S)-3-аминопропан-1,2-диол (2,0 эквив.). Неочищенный материал очистили колоночной хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc, затем 10% MeOH-EtOAc для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 53%). МС (apci) $m/z=430,1$ (M+H).

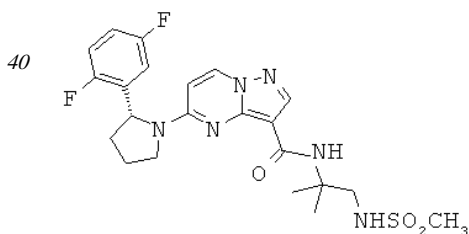
Пример 56



30 N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат G) и (R)-3-аминопропан-1,2-диол (2,0 эквив.). Неочищенный материал очистили колоночной хроматографией на SiO_2 , элюируя EtOAc, затем 10% MeOH-EtOAc для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 46%). МС (apci) $m/z=430,1$ (M+H).

Пример 57



45 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метил-1-(метилсульфонамидо)пропан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Этап А: Получение трет-бутил 2-амино-2-метилпропилкарбамата. Трет-бутил фенил карбонат (0,421 мл, 2,270 ммоль) добавили к раствору 2-метилпропан-1,2-диамина (200

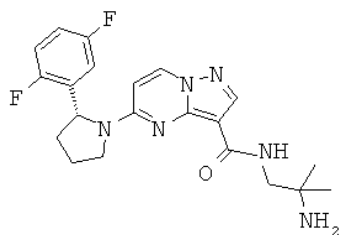
мг, 2,270 ммоль) в EtOH (4,5 мл) и нагревали реакционную смесь с дефлегматором в течение ночи. Смесь концентрировали, и разбавили остаток водой. Смесь подкислили 2 н. раствором HCl до pH 4 и промыли ДХМ. Водный слой обработали 1 М раствором NaOH (2 мл) и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали для получения трет-бутил 2-амино-2-метилпропилкарбамата (158 мг, выход 37%) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (apci) $m/z=188,9$ (M+H).

Этап В: Получение (R)-трет-бутил 2-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)-2-метилпропилкарбамата. Получили по способу, описанному в примере 1, используя трет-бутил 2-амино-2-метилпропилкарбамат для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (109 мг, выход 100%). МС (apci) $m/z=515,2$ (M+H).

Этап С: Получение (R)-N-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид гидрохлорида. (R)-трет-бутил 2-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)-2-метилпропилкарбамат (109 мг, 0,212 ммоль) растворили в ДХМ (1,0 мл) и добавили 4 н. раствор HCl в диоксане (0,530 мл, 2,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (105 мг). МС (apci) $m/z=415,2$ (M+H).

Этап D: Получение (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метил-1-(метилсульфонамидо)пропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид. (R)-N-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид гидрохлорид (24,0 мг, 0,0532 ммоль) растворили в ДХМ (0,53 мл) и последовательно добавили триэтиламин (15,2 мкл, 0,109 моль), а затем MeSO_2Cl (4,34 мкл, 0,0559 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и разбавили EtOAc. Смесь промыли водой и насыщенным соевым раствором и высушили над MgSO_4 . Раствор отфильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (8,0 мг, выход 30%) в виде твердого белого вещества. МС (apci) $m/z=493,1$ (M+H).

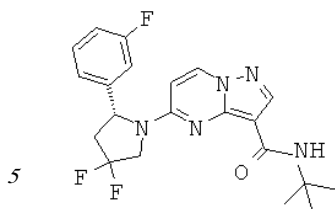
Пример 58



(R)-N-(2-амино-2-метилпропил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя 2-метилпропан-1,2-диамин. Неочищенную смесь очистили обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 0-100% смесью ацетонитрил/вода для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (3,9 мг, выход 6,0%). МС (apci) $m/z=415,1$ (M+H).

Пример 59

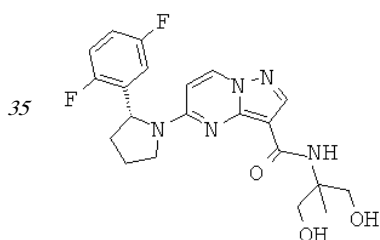


(R)-N-трет-бутил-5-(4,4-дифтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-3-карбоксамид

Этап А: Получение (R)-N-трет-бутил-5-(2-(3-фторфенил)-4-оксопирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-3-карбоксамид: N-трет-бутил-5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-3-карбоксамид (пример 42, 10 мг, 0,025 ммоль) и реактив Десс-Мартина (16 мг, 0,038 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили 1 н. раствор NaOH (2,5 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Добавили насыщенный солевой раствор (2,5 мл) и отфильтровали реакционную смесь через фазоразделительный стеклянный фильтр, промывая несколькими порциями ДХМ. Раствор ДХМ концентрировали, а остаток очистили обращенно-фазовой хроматографией (20-70% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (2,7 мг, выход 27%) в виде прозрачного маслянистого вещества. МС (apci) m/z=396,0 (M+H).

Этап В: Получение (R)-N-трет-бутил-5-(4,4-дифтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-3-карбоксамид: (R)-N-трет-бутил-5-(2-(3-фторфенил)-4-оксопирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-3-карбоксамид (1,40 мг, 3,54 мкмоль) и бис-(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (1,57 мг, 7,08 мкмоль) смешали в ДХМ (2,0 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавили 1 н. раствор NaOH (1,0 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Добавили насыщенный солевой раствор (1,0 мл) и отфильтровали смесь через фазоразделительный стеклянный фильтр, промывая несколькими порциями ДХМ. Раствор ДХМ концентрировали, а остаток очистили обращенно-фазовой хроматографией (0-70% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (1,30 мг, выход 88,0%) в виде твердого белого вещества. МС (apci) m/z=418,1 (M+H).

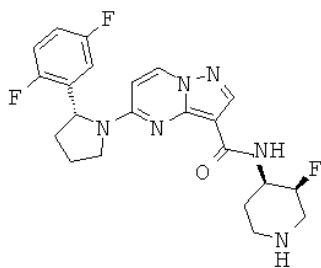
Пример 60



(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пириимидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя 2-амино-2-метилпропан-1,3-диол (2,0 эквив.). Неочищенный материал очистили колоночной хроматографией на SiO₂, элюируя EtOAc, затем 10% MeOH-EtOAc для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 54%). МС (apci) m/z=432,1 (M+H).

Пример 61



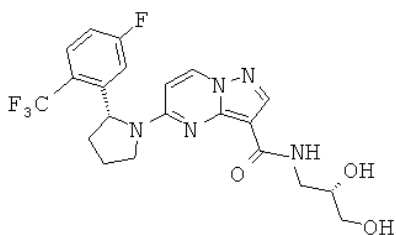
5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида гидрохлорид

Этап А: Получение (3S,4R)-трет-бутил 4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида)-3-фторпиперидин-2-карбоксилата.

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (3S,4R)-трет-бутил 4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (1,5 эквив.). Указанное в заголовке соединение получили в виде твердого белого вещества (выход 79%). МС (apci) $m/z=545,21$ (M+H).

Этап В: Получение 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида гидрохлорида. К раствору соединения, указанного в заголовке этапа А (50,0 мг, 0,092 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) добавили 4 М раствор HCl в диоксане (0,460 мл, 1,85 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 6 часов (образовался белый осадок). Смесь разбавили сухим Et₂O (2 объема) и обработали ультразвуком для получения тонкой белой суспензии. Твердое вещество собрали, промыли сухим Et₂O и высушили под вакуумом для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (42 мг, выход 95%). МС (apci) $m/z=445,1$ (M+H).

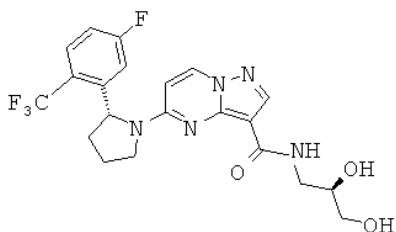
Пример 62



N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат М) и (S)-3-аминопропан-1,2-диол. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-60% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (26 мг, выход 73%). МС (apci) $m/z=468,1$ (M+H).

Пример 63

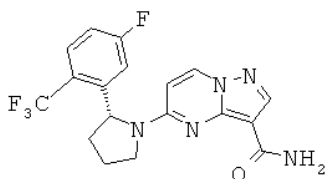


N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-

(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат М) и (R)-3-аминопропан-1,2-диол. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-60% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (34 мг, выход 73%). МС (apci) $m/z=468,1$ (M+H).

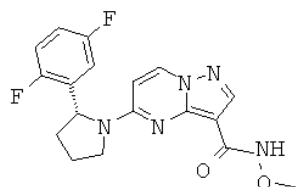
Пример 64



(R)-5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат М) и хлорид аммония. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-60% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 78%). МС (apci) $m/z=394,0$ (M+H).

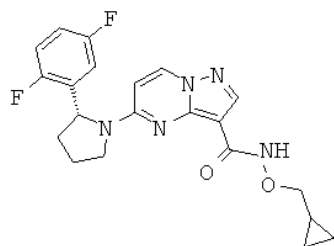
Пример 65



(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя О-метилгидроксиламина гидрохлорид (2,0 эквив.). Указанное в заголовке соединение получили в виде твердого белого вещества (выход 53%). МС (apci) $m/z=374,1$ (M+H).

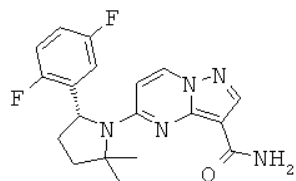
Пример 66



(R)-N-(циклопропилметокси)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя О-(циклопропилметил)гидроксиламин (2,0 эквив.). Указанное в заголовке соединение получили в виде твердого белого вещества (выход 31%). МС (apci) $m/z=414,1$ (M+H).

Пример 67



(R)-5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-

3-карбоксамид

Этап А: Получение (R)-трет-бутил 5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметил пирролидин-1-карбоксилата. Получили по способу, описанному для получения препарата А, Этап А, заменив трет-бутил пирролидин-1-карбоксилат на трет-бутил 2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат, получили указанное в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (640 мг, выход 37%). МС (apci) $m/z=212,1$ (M+H - Вос).

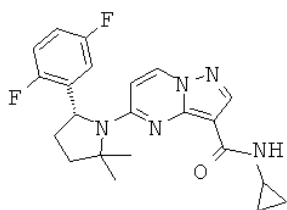
Этап В: Получение (R)-5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидина гидрохлорида. Получили по способу, описанному для получения препарата А, этап В, используя (R)-трет-бутил 5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат для получения указанного в заголовке соединения (420 мг, выход 97%). МС (apci) $m/z=212,1$ (M+H).

Этап С: Получение (R)-этил 5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. В пробирку для работы под давлением поместили (R)-5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидина HCl соль (300 мг, 1,21 ммоль), диизопропилэтиламин (423 мкл, 2,42 ммоль), этил 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (273 мг, 1,21 ммоль) и изопропанол (2,0 мл). Пробирку закрыли, и нагревали смесь при 160°C в течение 3 дней. Добавили дополнительное количество этил 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (273 мг, 1,21 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 160°C 2 дня. Реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюируя смесью 0-60% ацетонитрил/Н₂O) для получения указанного в заголовке соединения (136 мг, выход 28%) в виде твердого бежевого вещества. МС (apci) $m/z=401,1$ (M+H).

Этап D: Получение (R)-5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. (R)-этил 5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (136 мг, 0,340 ммоль) растворили в MeOH (5,0 мл) и добавили 1 н. раствор NaOH (3,40 мл, 3,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней, а затем нагревали с дефлегматором 4 часа. Реакционную смесь охладили, вылили в смесь насыщенного солевого раствора (10 мл) и 2 н. раствора HCl (5 мл), и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты отфильтровали через фазоразделительную бумагу и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (123 мг, выход 97%) в виде твердого бежевого вещества. МС (apci) $m/z=373,0$ (M+H).

Этап Е: Получение (R)-5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид. Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту и хлорид аммония. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-70% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (8,5 мг, выход 33%). МС (apci) $m/z=372,1$ (M+H).

Пример 68

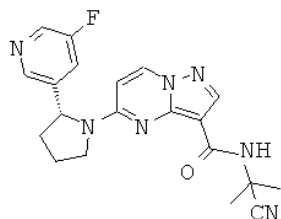


(R)-N-циклопропил-5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту и

циклопропиламин на этапе D. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-75% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (11 мг, выход 39%). МС (apci) $m/z=412,1$ (M+H).

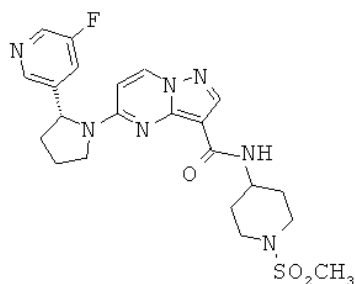
Пример 69



(R)-N-(2-цианопропан-2-ил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат I) и 2-амино-2-метилпропанонитрил, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (21 мг, выход 57%). МС (apci) $m/z=394,1$ (M+H).

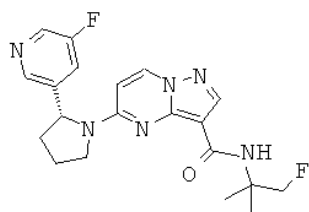
Пример 70



(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат I) и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (44 мг, выход 100%). МС (apci) $m/z=488,1$ (M+H).

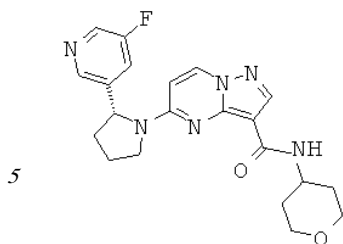
Пример 71



(R)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат I) и 1-фтор-2-метилпропан-2-амин, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (37 мг, выход 100%). МС (apci) $m/z=401,0$ (M+H).

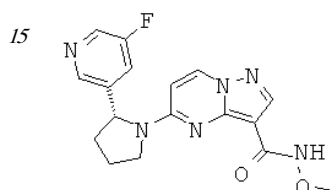
Пример 72



(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

10 Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат I) и тетрагидро-2H-пиран-4-амин, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (34 мг, выход 90%). МС (apci) $m/z=411,1$ (M+H).

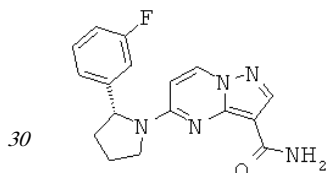
Пример 73



20 (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат I) и О-метилгидроксиламин, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого
25 белого вещества (15 мг, выход 35%). МС (apci) $m/z=357,0$ (M+H).

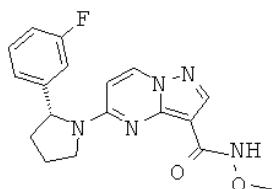
Пример 74



(R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид
К суспензии (R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-
карбоновой кислоты (препарат E, 50,0 мг, 0,153 ммоль) в CCl_4 (1,0 мл) добавили

35 тионилхлорид (182 мг, 1,53 ммоль) и нагревали смесь с дефлегматором в течение 4 часов (стала гомогенной через 5 минут). Смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали до хрупкой пены. Пену растворили в сухом ТГФ (2 мл) и добавили диметиламинопиридин (ДМАП) (3,74 мг, 0,031 ммоль). Через смесь продували безводный аммиак при перемешивании в течение 5 минут. Реакционную емкость закрыли, и
40 перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь добавили к H_2O (4 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промыли 1 М раствором Na_2CO_3 , H_2O и насыщенным раствором NaCl. Раствор высушили над $MgSO_4$ /активированным углем и отфильтровали через слой SiO_2 (для
45 элюирования использовали EtOAc, затем 10% MeOH/EtOAc). Раствор концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (38 мг, 76%). МС (apci) $m/z=326,0$ (M+H).

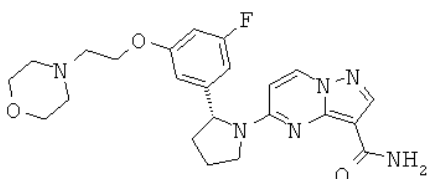
Пример 75



5 ((R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-метокси-1H-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

К суспензии (R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат Е, 50,0 мг, 0,153 ммоль) в CCl_4 (1,5 мл) добавили
 10 тионилхлорид (182 мг, 1,53 ммоль) и нагревали смесь с дефлегматором в течение 4 часов (до гомогенного состояния). Смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали до хрупкой бежевой пены. Добавили ДМАП (3,7 мг, 0,031 ммоль), метилгидроксиламина HCl (38,4 мг, 0,460 ммоль) и сухой ТГФ (2 мл) и перемешали. Добавили диизопропилэтиламин (79,2 мг, 0,613 ммоль) и продули реакционную смесь
 15 N_2 , и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь разбавили H_2O (4 мл) и экстрагировали EtOAc , объединенные экстракты промыли 1 М раствором Na_2CO_3 , H_2O и насыщенным раствором NaCl . Раствор высушили над MgSO_4 /активированным углем и отфильтровали через слой SiO_2 , элюируя EtOAc . Смесь
 20 концентрировали до получения белой пены, которую растворили в минимальном количестве CH_2Cl_2 и обработали сухими гексанами до получения белой суспензии. Смесь концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (42 мг, 77%). МС (apci) $m/z=356,0$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 76



30 ((R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Этап А: Получение (R)-трет-бутил 2-(3-фтор-5-гидроксифенил)пирролидин-1-карбоксилата. Получили по способу, описанному для препарата А, этап А, заменив 2-бром-1,4-дифторбензол на 3-бром-5-фторфенилацетат для получения указанного в
 35 заголовке соединения (10,3 г, выход 62%). МС (apci) $m/z=182,1$ ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$).

Этап В: Получение (R)-3-фтор-5-(пирролидин-2-ил)фенола гидрохлорида. К раствору (R)-трет-бутил 2-(3-фтор-5-гидроксифенил)пирролидин-1-карбоксилата (10,3 г, 36,5 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавили 4 н. раствор HCl в диоксане (36,5 мл, 146 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Полученный
 40 осадок отфильтровали и промыли ДХМ для получения (R)-3-фтор-5-(пирролидин-2-ил)фенола гидрохлорида (5,81 г, выход 73,3%).

Этап С: Получение (R)-этил 5-(2-(3-фтор-5-гидроксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксилата. Получили по способу, описанному для препарата С, этап А, используя (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин и (R)-3-фтор-5-(пирролидин-2-ил)фенола гидрохлорид. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-60% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения
 45 (775 мг, выход 94%). МС (apci) $m/z=370,9$ ($\text{M}+\text{H}$).

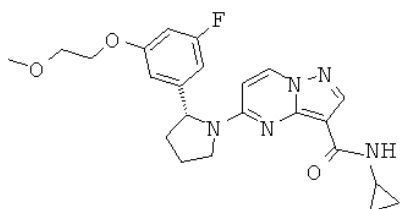
Этап D: Получение (R)-этил 5-(2-(3-фтор-5-(2-морфолиноэтокси) фенил)пирролидин-

1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. (R)-этил 5-(2-(3-фтор-5-гидроксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (167 мг, 0,451 ммоль), 4-(2-хлорэтил)морфолина гидрохлорид (168 мг, 0,902 ммоль) и K_2CO_3 (312 мг, 2,25 ммоль) суспендировали в ДМФ (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Неочищенную реакционную смесь очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-60% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (218 мг, выход 100%). МС (apci) $m/z=484,1$ (M+H).

Этап Е: Получение (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Получили, используя условия гидролиза, описанные для препарата С, этап В. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-40% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (208 мг, выход 94%). МС (apci) $m/z=456,1$ (M+H).

Этап F: Получение (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту и хлорид аммония, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (19 мг, выход 69%). МС (apci) $m/z=455,1$ (M+H).

Пример 77



(R)-N-циклопропил-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Этап А: Получение (R)-этил 5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиэтокси) фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. (R)-этил 5-(2-(3-фтор-5-гидроксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (пример 76, этап В, 174 мг, 0,470 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтан (196 мг, 1,41 ммоль) и K_2CO_3 (325 мг, 2,35 ммоль) суспендировали в ДМФ (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Неочищенную реакционную смесь очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-60% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (183 мг, выход 91%). МС (apci) $m/z=429,0$ (M+H).

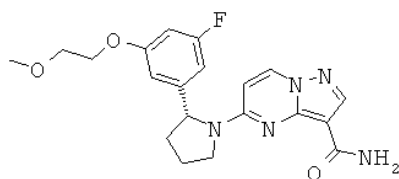
Этап В: Получение (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. (R)-этил 5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (178 мг, 0,415 ммоль) суспендировали в смеси 1 н. раствора NaOH (5 мл) и MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции и погасили 2 н. раствором HCl (25 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом, и концентрировали объединенные органические фракции для получения указанного в заголовке соединения (177 мг, выход 100%). МС (apci) $m/z=401,0$ (M+H).

Этап С: Получение (R)-N-циклопропил-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида.

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту и циклопропиламин, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого

белого вещества (16 мг, выход 52%). МС (apci) $m/z=440,1$ (M+H).

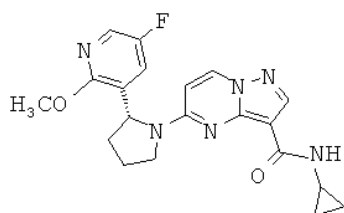
Пример 78



(R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 77, используя хлорид аммония на этапе С. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-60% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (16 мг, выход 53%). МС (apci) $m/z=400,1$ (M+H).

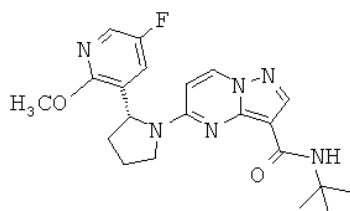
Пример 79



(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат К) и циклопропанамин. Объединенные органические экстракты концентрировали, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-70% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (19 мг, выход 57%). МС (apci) $m/z=397,0$ (M+H).

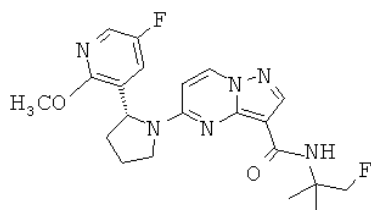
Пример 80



(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиримидин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат К). Объединенные органические экстракты концентрировали, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-80% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 68%). МС (apci) $m/z=413,0$ (M+H).

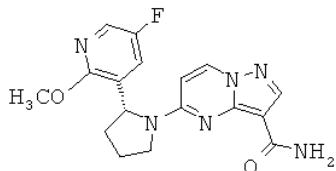
Пример 81



(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат К) и 1-фтор-2-метилпропан-2-амин. Объединенные органические экстракты концентрировали, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-90% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (28 мг, выход 78%). МС (apci) $m/z=431,0$ (M+H).

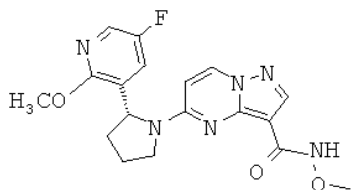
Пример 82



(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат К) и 7 н. раствор NH_3 в MeOH. Объединенные органические экстракты концентрировали, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-80% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 38%). МС (apci) $m/z=357,0$ (M+H).

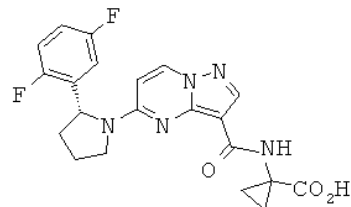
Пример 83



(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 1, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат К) и О-метилгидроксиламин. Объединенные органические экстракты концентрировали, а остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-80% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (29 мг, выход 67%). МС (apci) $m/z=387,0$ (M+H).

Пример 84



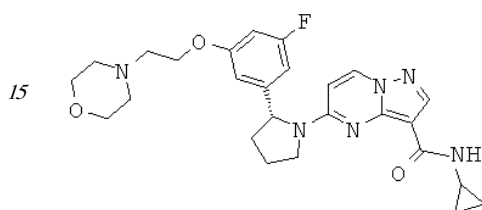
(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)циклопропанкарбоновая кислота

Этап А: Получение (R)-этил 1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)циклопропанкарбоксилата. Используя 1-аминоциклопропанкарбоксилата гидрохлорид (2,0 эквив.) в способе, описанном для

синтеза в примере 1, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (выход 61%). МС (apci) $m/z=456,1$ (M+H).

Этап В: Получение (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)циклопропанкарбоновой кислоты. К раствору полученного ранее сложного эфира (39 мг, 0,086 ммоль) в ТГФ-МеОН 2:1 (1,5 мл) добавили 1 М водный раствор LiOH (0,257 мл, 257 ммоль), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь концентрировали, а оставшееся твердое вещество растворили в H₂O (3 мл). Раствор обработали 1 М раствором HCl до pH=3. Затем полученный осадок собрали, промыли водой и высушили в вакууме для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (31 мг, 83%). МС (apci) $m/z=428,0$ (M+H).

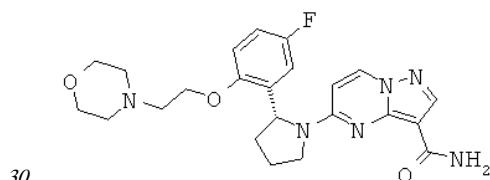
Пример 85



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

Получили по способу, описанному в примере 76, заменив хлорид аммония на циклопропиламин на этапе F. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-60% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 99%). МС (apci) $m/z=495,1$ (M+H).

Пример 86



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

Этап А: Получение (R)-трет-бутил 2-(2-ацетокси-5-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилата. Получили по способу, описанному для препарата А, этап А, заменив 2-бром-1,4-дифторбензол на 2-бром-4-фторфенилацетат для получения указанного в заголовке соединения (5,75 г, выход 35%). МС (apci) $m/z=224,1$ (M+H - Boc).

Этап В: Получение (R)-4-фтор-2-(пирролидин-2-ил)фенола гидрохлорида. Указанное в заголовке соединение получили по способу, описанному для примера 76, этап В (2,64 г, выход 59,3%). МС (apci) $m/z=182,1$ (M+H).

Этап С: Получение (R)-этил 5-(2-(3-фтор-5-гидроксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. Получили по способу, описанному для препарата С, этап А, используя этил 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат и (R)-4-фтор-2-(пирролидин-2-ил)фенола гидрохлорид. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-65% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (686 мг, выход 84%). МС (apci) $m/z=371,0$ (M+H).

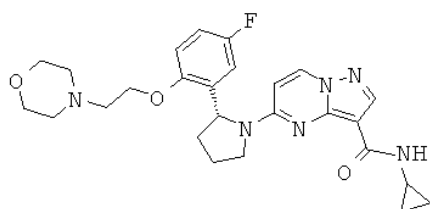
Этап D: Получение (R)-этил 5-(2-(3-фтор-5-(2-морфолиноэтокси) фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. Получили по способу, описанному в примере 76, этап D, используя (R)-этил 5-(2-(3-фтор-5-гидроксифенил)пирролидин-1-

ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат. Неочищенную реакционную смесь очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-60% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 96%). МС (apci) $m/z=484,1$ (M+H).

Этап Е: Получение (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты гидрохлорида. К раствору (R)-этил 5-(2-(3-фтор-5-(2-морфолиноэтоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (250 мг, 535 ммоль) в MeOH (10 мл) добавили 1 н. раствор NaOH (водный, 6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 недели, затем концентрировали, обработали 4 н. раствором HCl в диоксане (5 мл) и концентрировали. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ (0-50% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения. МС (apci) $m/z=456,1$ (M+H).

Этап F: Получение (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. Получили по способу, описанному в примере 76, этап F, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты гидрохлорид и хлорид аммония, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (42,2 мг, выход 91%). МС (apci) $m/z=455,1$ (M+H).

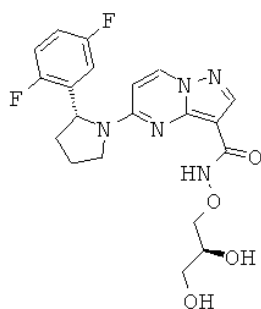
Пример 87



(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 76, этап F, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфолиноэтоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты гидрохлорид и циклопропиламин, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (35,4 мг, выход 70%). МС (apci) $m/z=495,1$ (M+H).

Пример 88



5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-2,3-дигидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Этап А: Получение 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. К суспензии (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат С, 100 мг, 0,290 ммоль) в CCl₄ (1,5 мл) добавили тионилхлорид (0,10 мл, 1,37 ммоль) и нагревали смесь с дефлегматором в течение 2,5 часов. Смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали до получения остатка в виде хрупкой

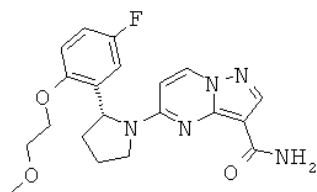
пены. Пену растворили в сухом ТГФ (2,0 мл), и последовательно обработали раствор ДМАП, ДИЭА и (S)-O-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)гидроксиламином (85,5 мг, 0,581 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часов и концентрировали примерно до 0,5 мл. Смесь разбавили H₂O (5 мл)

и экстрагировали 50% смесью EtOAc-гексаны. Объединенные экстракты промыли 1 М раствором HCl, H₂O, 1 М раствором Na₂CO₃ и насыщенным раствором NaCl. Раствор высушили над MgSO₄ и активированным углем, затем отфильтровали через короткий слой SiO₂, элюируя сначала 50% смесью EtOAc-гексаны, а затем 10% MeOH-EtOAc.

Объединенную смесь MeOH-EtOAc концентрировали для получения бесцветной пены. Пену растворили в минимальном количестве CH₂Cl₂ и обработали гексанами для получения белой суспензии. Суспензию концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества, которое высушили в вакууме (137 мг, 100%). МС (apci) m/z=474,1 (M+H).

Этап В: Получение 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-2,3-дигидроксипропоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. К раствору 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (135 мг, 0,285 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) по каплям добавили 6 М раствор HCl (1,0 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали примерно до 1 мл и разбавили H₂O (5 мл). Полученную молочно-белую смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты промыли 1 М раствором Na₂CO₃ и насыщенным раствором NaCl. Раствор в EtOAc высушили над MgSO₄ и отфильтровали через упакованный слой Целита, покрытого слоем MgSO₄. Раствор концентрировали до получения бесцветной пены, которую растворили в минимальном количестве CH₂Cl₂ и обработали гексанами до получения белой суспензии. Суспензию концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества, которое высушили в вакууме (102 мг, 82%). МС (apci) m/z=434,0 (M+H).

Пример 89



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

Этап А: Получение (R)-метил 5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. Получили по способу, описанному в примере 86, этап D, заменив 4-(2-хлорэтил)морфолина гидрохлорид на 1-бром-2-метоксиэтан для получения указанного в заголовке соединения (209 мг, выход 80%). МС (apci) m/z=415,0 (M+H).

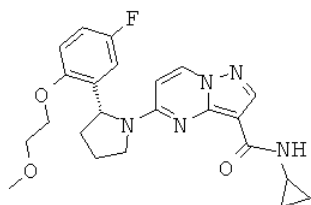
Этап В: Получение (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Указанное в заголовке соединение получили из (R)-метил 5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата по способу, описанному в примере 77, этап В (163 мг, выход 84%). МС (apci) m/z=401,0 (M+H).

Этап С: Получение (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)

пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. Получили по способу, описанному в примере 76, этап F, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту и хлорид аммония, получили

указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (32,6 мг, выход

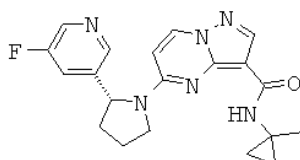
Пример 90



(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Указанное в заголовке соединение получили по способу, описанному в примере 89, этап C, заменив хлорид аммония на циклопропиламин, в виде твердого белого вещества (7,9 мг, выход 12%). МС (apci) $m/z=495,1$ (M+H).

Пример 91



(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Этап А: Получение трет-бутил 1-метилциклопропилкарбамата. Дифенилфосфорил азид (2,63 мл, 12,2 ммоль) добавили к смеси 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты (1,22 г, 12,2 ммоль) и ТЭА (1,70 мл, 12,2 ммоль) в безводном трет-БуОН (25 мл, 12,2 ммоль) под азотом, а затем нагревали сначала при 50°C в течение 15 минут, а затем при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры

реакционную смесь концентрировали. Неочищенный материал поглотили эфиром (50 мл), промыли насыщенным раствором NaHCO_3 и водой (каждого по 50 мл), высушили (MgSO_4), получив неочищенный продукт в виде твердого белого вещества (0,81 г, выход 38%), который использовали напрямую на следующем этапе без дополнительной

очистки.

Этап В: Получение 1-метилциклопропанамина гидрохлорида. Раствор 1-метилциклопропилкарбамата (250 мг, 1,46 ммоль) в HCl (4 н. в диоксане, 3,65 мл, 14,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем его концентрировали, растерли с эфиром и отфильтровали, получив продукт в виде твердого

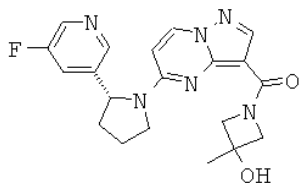
белого вещества (78 мг, 50%).

Этап С: Получение (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. К раствору (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат I, 10,5 мг, 0,0321 ммоль) и НАТУ (14,6 мг, 0,0385 ммоль) в ДМФ (0,6 мл)

добавили 1-метилциклопропанамина гидрохлорид (4,14 мг, 0,0385 ммоль) и ДИЭА (0,0168 мл, 0,0962 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь напрямую очистили обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 50% ацетонитрил/вода) для получения конечного продукта в виде твердого белого вещества (10 мг, 82%).

ЖХМС (apci) $m/z=381,1$ (M+H).

Пример 92



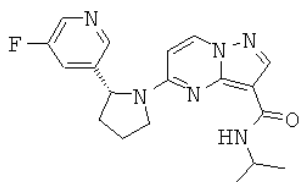
(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанон

Этап А: Получение 3-метилазетидин-3-ола 2,2,2-трифторацетата. К раствору 2-бензгидрил-3-метилазетидин-3-ола (0,46 г, 1,82 ммоль) в EtOH (15 мл) добавили ТФК (0,14 мл, 1,82 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,127 г, 0,182 ммоль). Реакционную смесь гидрировали (50 фунтов/кв. дюйм) в шейкере Парра при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали, концентрировали и растерли с Et_2O .

Мелкодисперсное белое вещество отфильтровали для получения продукта в виде соли ТФК.

Этап В: Получение (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанона. К раствору (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат I, 85 мг, 0,26 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавили НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль) и 3-метилазетидин-3-ола 2,2,2-трифторацетат (63 мг, 0,31 ммоль) при комнатной температуре, а затем добавили ДИЭА (0,14 мл, 0,78 ммоль) при 0°C . После перемешивания в течение 5 минут при комнатной температуре реакционную смесь напрямую очистили обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 45% ацетонитрил/вода) для получения конечного продукта в виде твердого белого вещества (84 мг, 82%). ЖХМС (apci) $m/z=397,1$ (M+H).

Пример 93

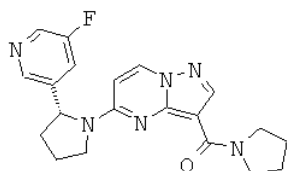


(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

К раствору (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат I, 80 мг, 0,244 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавили НАТУ (112 мг, 0,293 ммоль) и пропан-2-амин (0,0250 мл, 0,293 ммоль) при комнатной температуре, а затем по каплям добавили ДИЭА (0,128 мл, 0,733 ммоль) при 0°C . После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 минут, реакционную смесь вылили в смесь воды/насыщенного раствора NaHCO_3 1:1 (15 мл), и разделили слои. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои высушили (Na_2SO_4), отфильтровали и концентрировали.

Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 54% смесь ацетонитрил/вода) для получения конечного соединения в виде твердого белого вещества (26 мг, выход 29%). ЖХМС (apci) $m/z=369,1$ (M+H).

Пример 94



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

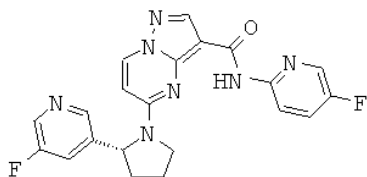
К раствору (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат I, 50,0 мг, 0,15 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (2 мл)

10 добавили НОВт (41 мг, 0,31 ммоль), а затем EDCI (88 мг, 0,46 ммоль). Раствор перемешивали в течение 15 минут, затем обработали триэтиламино (64 мл, 0,46 ммоль), а затем пирролидином (38 мкл, 0,46 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, реакционную смесь разделили между насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и CH_2Cl_2 (20 мл). Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10

15 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным солевым раствором (10 мл), высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный материал очистили

хроматографией на диоксиде кремния (от 2 до 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) для получения конечного соединения в виде твердого белого вещества (38 мг, 65%). ЖХМС (apci) $m/z=381,1$ (M+H).

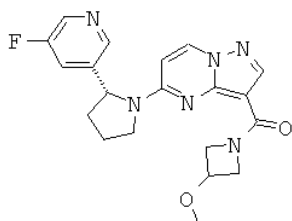
20 Пример 95



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

К раствору (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат I, 25 мг, 0,076 ммоль) и НАТУ (35 мг, 0,092 ммоль) в ДМФ (0,25 мл) добавили 5-фторпиридин-2-амин (10 мг, 0,092 ммоль), а затем по каплям добавили ДИЭА (0,040 мл, 0,23 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи, охладили и напрямую очистили обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 66% ацетонитрил/вода) для получения конечного продукта в

35 Пример 96

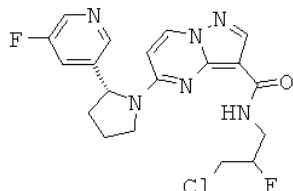


40 Этап А: Получение 3-метоксиазетидина 2,2,2-трифторацетата. Раствор трет-бутил 3-метоксиазетидин-1-карбоксилата (270 мг, 1,44 ммоль) в ТФК/ДХМ 1:1 (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующем этапе, считая выход количественным.

Этап В: Получение (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]

пиримидин-3-ил)(3-метоксiazетидин-1-ил)метанона. К раствору (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат I, 30 мг, 0,092 ммоль) и НАТУ (42 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (0,3 мл) добавили 3-метоксiazетидина 2,2,2-трифторацетат (22 мг, 0,11 ммоль), а затем по каплям добавили ДИЭА (0,048 мл, 0,27 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре реакционную смесь напрямую очистили обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 50% ацетонитрил/вода) для получения конечного продукта в виде твердого белого вещества (25 мг, 69%). ЖХМС (apci) $m/z=397,1$ (M+H).

Пример 97

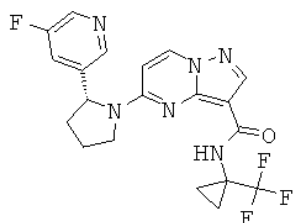


N-(3-хлор-2-фторпропил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

К раствору (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат I, 30 мг, 0,092 ммоль) и НАТУ (42 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (0,3 мл) добавили 3-фторазетидина гидрохлорид (12 мг, 0,11 ммоль), а затем ДИЭА (0,048 мл, 0,27 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов реакционную смесь напрямую очистили обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 58% ацетонитрил/вода) для получения конечного продукта в виде твердого белого вещества (8,8 мг, 23%). Предполагается, что выделенный продукт образовался в результате раскрытия кольца исходного азетидинового соединения.

ЖХМС (apci) $m/z=421,0$ (M+H).

Пример 98



(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

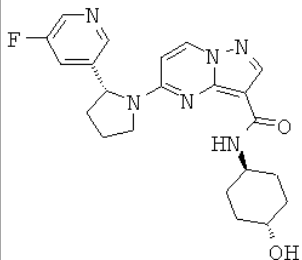
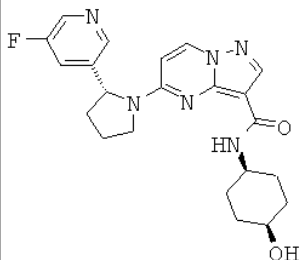
Этап А: Получение трет-бутил 1-(трифторметил)циклопропилкарбамата. Дифенилфосфорил азид (0,462 мл, 2,14 ммоль) по каплям добавили к перемешанной смеси 1-(трифторметил)циклопропанкарбоновой кислоты (300 мг, 1,95 ммоль), ТЭА (0,271 мл, 1,95 ммоль) и молекулярных сит 4А в безводном трет-БуОН (4 мл) под атмосферой азота при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали с дефлегматором в течение 18 часов, затем охладили, отфильтровали и концентрировали, а остаток поглотили эфиром (20 мл). Органический слой промыли насыщенным раствором NaHCO_3 и водой (20 мл каждого), высушили (Na_2SO_4), отфильтровали и концентрировали, получив неочищенный продукт в виде твердого белого вещества (0,32 г, 72%). Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки.

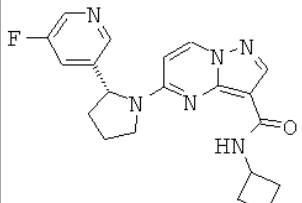
Этап В: Получение 1-(трифторметил)циклопропанамина гидрохлорида. Раствор трет-бутил 1-(трифторметил)циклопропилкарбамата (0,3 г, 1,3 ммоль) в HCl (4 н. в

диоксане, 6,7 мл, 27 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали для получения неочищенного продукта в виде твердого белого вещества, которое использовали напрямую на следующем этапе, считая выход количественным.

Этап С: Получение (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. К раствору (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат I, 50 мг, 0,15 ммоль) и HATU (87 мг, 0,23 ммоль) в ДМФ (0,4 мл) добавили 1-(трифторметил)циклопропанамина гидрохлорид (37 мг, 0,23 ммоль), а затем по каплям добавили ДИЭА (0,080 мл, 0,46 ммоль). После перемешивания сначала при комнатной температуре в течение 15 минут, а затем при 85°C в течение ночи, реакционную смесь охладили и напрямую очистили обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 60% ацетонитрил/вода) для получения конечного продукта в виде грязновато-белого твердого вещества (15 мг, 23%). ЖХМС (apci) m/z=435,0 (M+H).

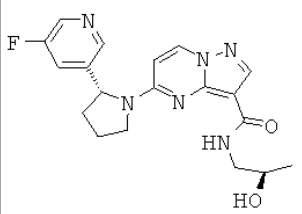
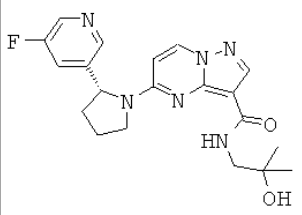
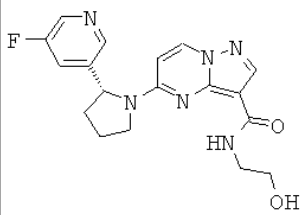
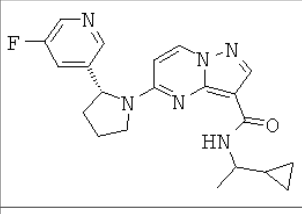
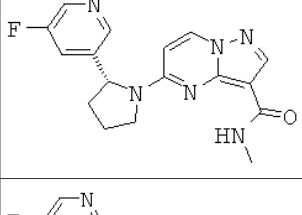
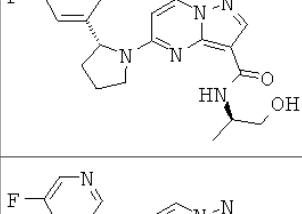
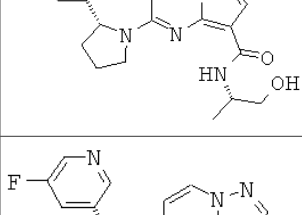
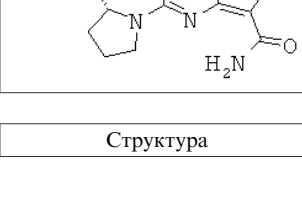
Соединения, перечисленные в таблице А, получили способами, описанными в примерах 91, 92, 93 или 94, путем взаимодействия (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат I) с соответствующими исходными аминами в присутствии амидного агента сочетания (например, HATU, EDCI/HOBt) и органического основания (например, ДИЭА, ТЭА) в соответствующем растворителе (например, ДМФ, ДХМ).

Таблица А			
№ примера	Структура	Химическое название	Данные
99		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида	LCMS (apci) m/z=425.1 (M+H)
100		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((цис)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида	LCMS (apci) m/z=425.1 (M+H)

№ примера	Структура	Химическое название	Данные
101		(R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида	LCMS (apci) m/z=381.1 (M+H)

5	102		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метил-циклобутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=395.1 (M+H)
10	103		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=411.1 (M+H)
15	104		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=411.1 (M+H)
20	105		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=411.1 (M+H)
25	106		(R)-N-(циклопропилметил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=381.1 (M+H)
30	107		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=397.1 (M+H)
35	108		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон	LCMS (apci) m/z=383.1 (M+H)
40	109		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=385.1 (M+H)

№ примера	Структура	Химическое название	Данные
45		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=385.1 (M+H)

5	110		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) t/2=385.1 (M+H)
10	111		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=399.1 (M+H)
15	112		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=371.1 (M+H)
20	113		N-(1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=395.1 (M+H)
25	114		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=341.1 (M+H)
30	115		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=385.1 (M+H)
35	116		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=385.1 (M+H)
40	117		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=327.0 (M+H)

№ примера	Структура	Химическое название	Данные
-----------	-----------	---------------------	--------

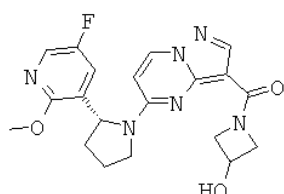
5	118		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=399.1 (M+H)
10	119		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=415.1 (M+H)
15	120		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=411.1 (M+H)
20	121		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=413.1 (M+H)
25	122		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=413.1 (M+H)
30	123		N-((R)-1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=395.1 (M+H)
35	124		N-((S)-1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=395.1 (M+H)
40	125		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=413.1 (M+H)
45				

№ примера	Структура	Химическое название	Данные
5 126		(R)-азетидин-1-ил(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метанон	LCMS (apci) m/z=367.1 (M+H)
10 127		(R)-(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метанон	LCMS (apci) m/z=397.1 (M+H)
15 128		(5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	LCMS (apci) m/z=397.1 (M+H)
20 129		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=423.0 (M+H)
25 130		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=423.0 (M+H)
30 131		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=409.0 (M+H)
35 132		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а] пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=399.1 (M+H)

5	133		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=411.1 (M+H)
---	-----	--	---	-----------------------------

№ примера	Структура	Химическое название	Данные
134		(R)-N-(2,2-дифторэтил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=391.0 (M+H)
135		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=411.1 (M+H)
136		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=425.1 (M+H)
137		(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил(пиперидин-1-ил)метанон	LCMS (apci) m/z=395.1 (M+H)
138		5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((2R,3S,4S)-3-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=451.2 (M+H)

Пример 139

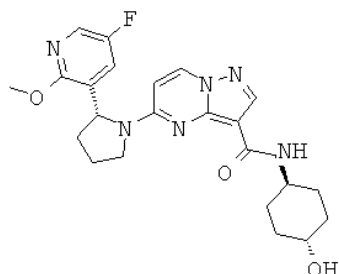


(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон

К раствору (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат К, 30 мг, 0,084 ммоль) в ДМФ (0,4 мл) добавили НАТУ (38 мг, 0,10 ммоль) и азетидин-3-ола гидрохлорид (11 мг, 0,10 ммоль)

при комнатной температуре, а затем по каплям добавили ДИЭА (0,044 мл, 0,25 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 20 минут при комнатной температуре реакционную смесь напрямую очистили обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 50% ацетонитрил/вода) для получения конечного продукта в виде твердого белого

Пример 140

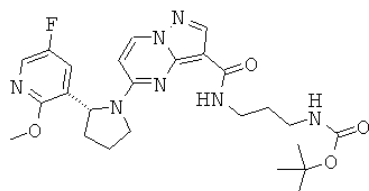


5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

К раствору (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат К, 30 мг, 0,084 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (2 мл) добавили HOBT (34 мг, 0,25 ммоль), а затем EDCI (48 мг, 0,25 ммоль).

Раствор перемешивали в течение 30 минут, затем обработали (транс)-4-аминоциклогексаноном (29 мг, 0,25 ммоль), а затем триэтиламиноном (35 мкл, 0,25 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов реакционную смесь разбавили EtOAc , промыли насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным солевым раствором, затем высушили (Na_2SO_4), отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очистили хроматографией на диоксиде кремния (4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) для получения конечного продукта в виде твердого белого вещества (23 мг, 60%). ЖХМС (apci) $m/z=455,1$ ($\text{M}+\text{H}$).

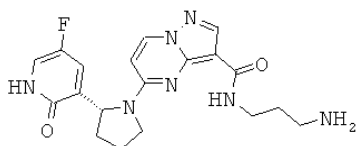
Пример 141



(R)-трет-бутил 3-(5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)пропилкарбамат

К смеси (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат К, 200 мг, 0,560 ммоль) и HATU (255 мг, 0,672 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили и ДИЭА (292 мкл, 1,68 ммоль), а затем по каплям добавили трет-бутил 3-аминопропилкарбамат (117 мг, 0,672 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь напрямую очистили обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 70% ацетонитрил/вода) для получения конечного продукта в виде твердого белого вещества (250 мг, 87%). МС (apci) $m/z=414,1$ ($\text{M}+\text{H} - \text{Hoc}$).

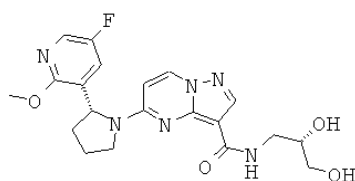
Пример 142



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

Смесь (R)-трет-бутил 3-(5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид)пропилкарбамата (пример 141, 70 мг, 0,14 ммоль) и HCl (4 н. в диоксане, 1,7 мл, 6,8 ммоль) в пробирке для работы под давлением
10 нагревали при 85°C в течение 12 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 40% смесь ацетонитрил/вода) для получения конечного продукта в виде твердого белого вещества. ЖХМС (apci) m/z=400,1 (M+H).

Пример 143

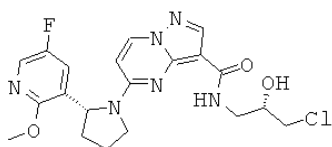


20 N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Этап А: Получение N-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. Получили по способу, описанному в примере 140, заменив (транс)-4-аминоциклогексанола
25 на (S)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанамин. МС (apci) m/z=471,0 (M+H - Boc).

Этап В: Получение N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида, К раствору N-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (36 мг, 0,077 ммоль) в
30 ТГФ (2 мл) добавили HCl (3 н. в воде) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавили EtOAc, промыли насыщенным раствором NH₄Cl и насыщенным соевым раствором, затем высушили (MgSO₄), отфильтровали и концентрировали. Неочищенный материал промыли эфиром
35 для получения конечного продукта в виде твердого белого вещества (30 мг, 91%). ЖХМС (apci) m/z=431,1 (M+H).

Пример 144



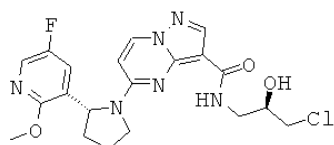
40 N-((S)-3-хлот)-2-гидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Этап А: Получение (S)-1-амино-3-хлорпропан-2-ола гидрохлорида. К раствору бензальдегида (4,50 г, 42,4 ммоль) в EtOH (12 мл) добавили водный раствор аммиака (4,01 г, 65,9 ммоль) несколькими частями. После перемешивания в течение 10 минут добавили (S)-2-(хлорметил)оксиран (3,81 г, 41,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали

при 35-40°C при помощи нагревательной рубашки в течение 6 часов, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали до 5 мл и добавили толуол (5 мл). Смесь нагрели до 36°C и медленно, в течение 5 минут, добавили раствор концентрированной HCl (6,09 г, 61,8 ммоль) и воду (5,9 мл) для поддержания внутренней температуры реакции в диапазоне 36-41°C. Двухфазную смесь нагревали при 42-45°C в течение 3 часов. Органическую фазу отделили и промыли водой (10 мл). Водные фазы объединили и добавили этанол (10 мл). Смесь концентрировали до 10 мл и добавили этанол (6×10 мл), концентрируя после каждого добавления. После последнего этапа концентрирования суспензию нагрели с дефлегматором, охладили до комнатной температуры, а затем выдержали при -20°C в течение 18 часов. Продукт собрали вакуумной фильтрацией, промыли холодным этанолом и высушили под вакуумом для получения продукта в виде твердого белого вещества (3,58 г, выход 60%).

Этап В: Получение N-((S)-3-хлор-2-гидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. Получили по способу, описанному в примере 139, заменив азетидин-3-ола гидрохлорид на (S)-1-амино-3-хлорпропан-2-ола гидрохлорид. ЖХМС (apci) m/z=449,0 (M+H)

Пример 145



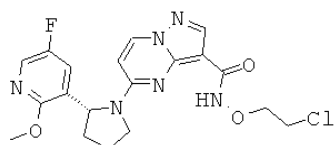
N-((R)-3-хлор-2-гидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Этап А: Получение (R)-1-амино-3-хлорпропан-2-ола гидрохлорида. Получили по способу, описанному в примере 144, этап А, заменив (S)-2-(хлорметил)оксиран на (R)-2-(хлорметил)оксиран.

Этап В: Получение N-((R)-3-хлор-2-гидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида.

Получили по способу, описанному в примере 139, заменив азетидин-3-ола гидрохлорид на (R)-1-амино-3-хлорпропан-2-ола гидрохлорид. ЖХМС (apci) m/z=449,0 (M+H)

Пример 146



(R)-N-(2-хлорэтокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Этап А: Получение 2-(2-хлорэтокси)изоиндолин-1,3-диона. В 1 л круглодонную колбу поместили 2-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (16,6 г, 98,71 ммоль), затем ДМФ (100 мл), затем 1-бром-2-хлорэтан (25,2 мл, 296,1 ммоль), а затем триэтиламин (42,1 мл, 296,1 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, реакционную смесь отфильтровали (GF/F) и промыли ДМФ. Фильтрат (250 мл) вылили в ледяную воду (2 л) при перемешивании, и полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили, получив неочищенный продукт в виде твердого белого вещества (21 г). Неочищенный продукт растерли с гептаном (3×400 мл), отфильтровали и высушили на воздухе, получив продукт в виде твердого белого вещества (17,6 г, 79%).

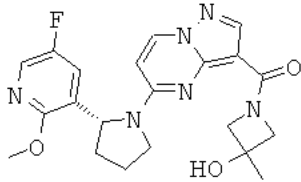
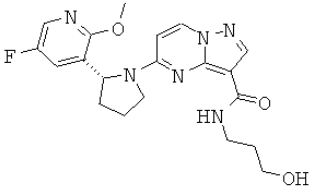
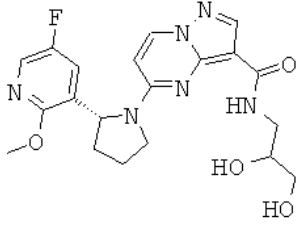
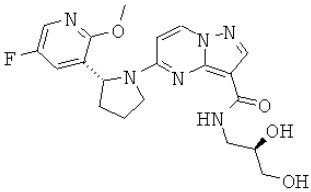
Этап В: Получение О-(2-хлорэтил)гидроксиламина гидрохлорида. В 1 л трехгорлую

круглодонную колбу поместили HCl (6 М в воде, 295 мл, 1773 ммоль), затем 2-(2-хлорэтокси)изоиндолин-1,3-дион (10 г, 44,3 ммоль) при перемешивании. Присоединили водяной холодильник и дефлегмировали реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали. К фильтрату добавили абсолютный EtOH и концентрировали фильтрат. Неочищенный материал растерли с горячим EtOH для получения первой партии продукта в виде твердого белого вещества (2,2 г). Маточный раствор концентрировали и растерли так, как описано выше, получив вторую партию продукта (1,7 г).

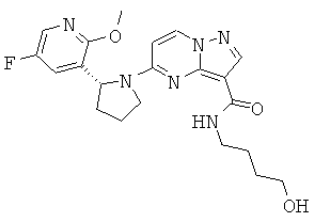
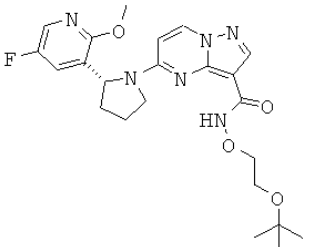
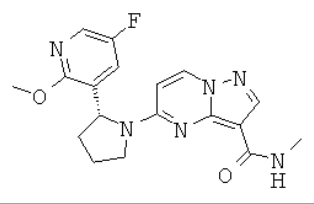
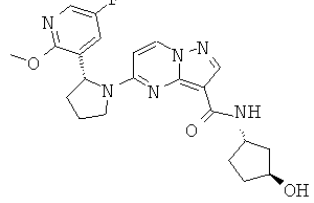
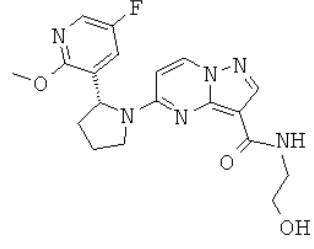
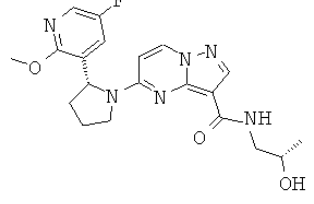
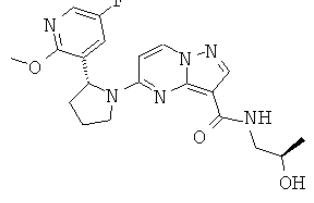
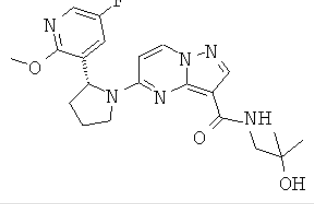
Этап С: Получение (R)-N-(2-хлорэтокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. Получили по способу, описанному в примере 139, заменив азетидин-3-ола гидрохлорид на О-(2-хлорэтил)гидроксиламина гидрохлорид. ЖХМС (apci) m/z=434,9 (M+H)

Соединения, перечисленные в таблице В, получили способом, описанным в примере 139 или 140, путем взаимодействия (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат К) с соответствующим исходным амином в присутствии амидного агента сочетания (например, HATU, EDCI/NOBt) и органического основания (например, ДИЭА, ТЭА) в соответствующем растворителе (например, ДМФ, ДХМ).

Таблица В

№ примера	Структура	Химическое название	Данные
147		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанон	LCMS (apci) m/z=427.1 (M+H)
148		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(3-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=415.1 (M+H)
149		N-(2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=431.1 (M+H)
150		N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=431.0 (M+H)

№ примера	Структура	Химическое название	Данные
-----------	-----------	---------------------	--------

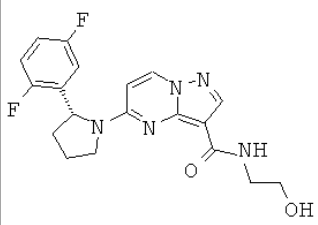
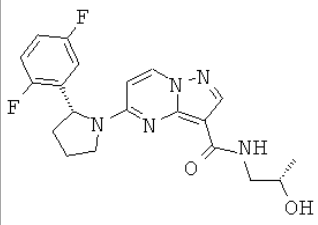
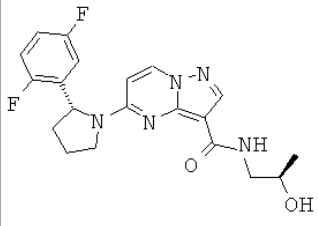
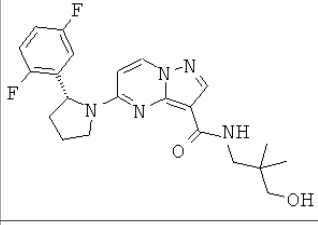
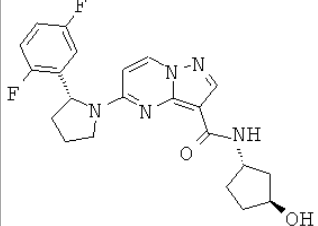
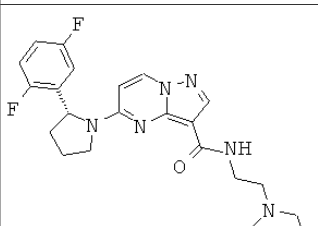
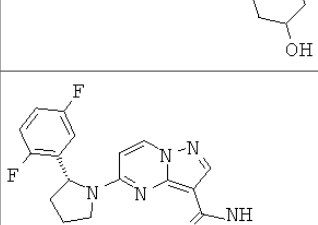
5	151		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидоксибутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=429.1 (M+H)
10	152		(R)-N-(2-трет-бутоксизтокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=473.0 (M+H)
15	153		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=371.1 (M+H)
20	154		5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=441.1 (M+H)
25	155		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=401.1 (M+H)
30	156		5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((5)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=415.1 (M+H)
35	157		5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=415.1 (M+H)
40	158		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=429.1 (M+H)

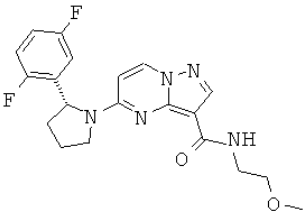
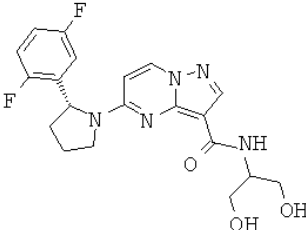
№ примера	Структура	Химическое название	Данные
5 159		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метокси-4-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=484.2 (M+H)
10 160		(R)-N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-5-(2-(5-фтор-2-метокси-4-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=431.1 (M+H)
15 20 161		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метокси-4-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=450.0 (M+H)
25 162		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метокси-4-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=518.1 (M+H)
30 163		(R)-N-(2-хлорэтил)-5-(2-(5-фтор-2-метокси-4-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=419.1 (M+H)
35 164		(R)-N-(2-бромэтокси)-5-(2-(5-фтор-2-метокси-4-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=479.0 (M+H)

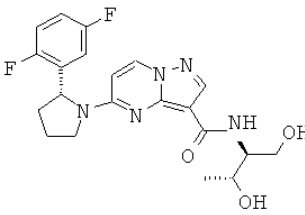
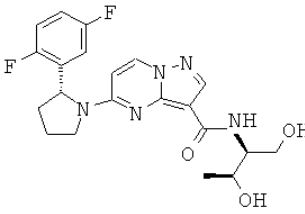
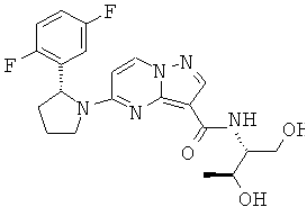
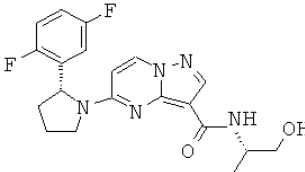
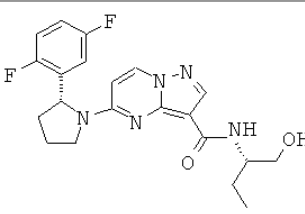
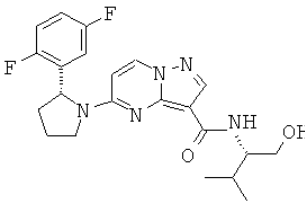
Соединения, перечисленные в таблице С получили способом, описанным в примере 1, 139 или 140, путем взаимодействия (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат С) с соответствующим исходным амином в присутствии амидного агента сочетания (например, HATU, EDCI/НОВt) и органического основания (например, ДИЭА, ТЭА) в соответствующем растворителе (например, ДМФ, ДХМ).

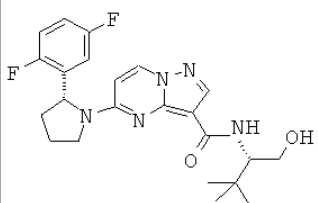
Таблица С

№ примера	Структура	Химическое название	Данные
-----------	-----------	---------------------	--------

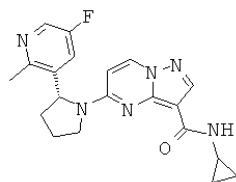
5	165		5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-этил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=388.1 (M+H)
10	166		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрок-сипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=402.1 (M+H)
15	167		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрок-сипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=402.1 (M+H)
20	168		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(3-гидрок-си-2,2-диметилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-кар-боксамид	LCMS (apci) m/z=430.2 (M+H)
25	169		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-кар-боксамид	LCMS (apci) m/z=428.1 (M+H)
30	170		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(4-гид-роксипиперидин-1-ил)этил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=471.2 (M+H)
35	171		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(4-метил-пиперазин-1-ил)этил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбок-самид	LCMS (apci) m/z=470.2 (M+H)
40				
45				

5	172		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метокс- с-этил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбокса- мид	LCMS (apci) m/z=402.1 (M+H)
10	173		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1,3-дигид- роксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбокса- мид	LCMS (apci) m/z=418.1 (M+H)

№ примера	Структура	Химическое название	Данные
174		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((2S,3R)-1,3-дигидроксибутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбокса-мид	LCMS (apci) m/z=432.1 (M+H)
175		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((2S,3S)-1,3-дигидроксибутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбокса-мид	LCMS (apci) m/z=432.1 (M+H)
176		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((2R,3S)-1,3-дигидроксибутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбокса-мид	LCMS (apci) m/z=432.1 (M+H)
177		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбокса-мид	LCMS (apci) m/z=402.1 (M+H)
178		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидроксибутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбокса-мид	LCMS (apci) m/z=416.1 (M+H)
179		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбокса-мид	LCMS (apci) m/z=430.1 (M+H)

180		5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=444.2 (M+H)
-----	---	---	-----------------------------

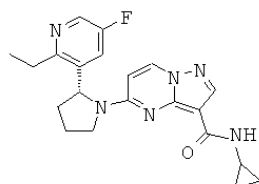
Пример 181



N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

К раствору (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат О, 50 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили HOBt (40 мг, 0,29 ммоль), а затем EDCI (84 мг, 0,44 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем обрабатывали триэтиламиноом (61 мкл, 0,44 ммоль), а затем циклопропиламиноом (31 мкл, 0,44 ммоль). После перемешивания в течение 16 часов смесь разделили между насыщенным раствором NFLiCl (20 мл) и ДХМ (20 мл), и экстрагировали водный слой ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным солевым раствором (10 мл), высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили силикагелевой колоночной хроматографией, элюируя 2-4% смесью MeOH/ДХМ для получения указанного в заголовке продукта в виде твердого белого вещества (44 мг, выход 79%). МС (apci) m/z=381,1 (M+H).

Пример 182

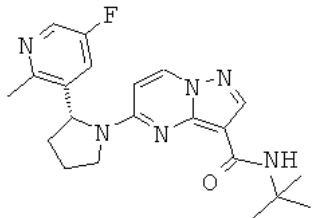
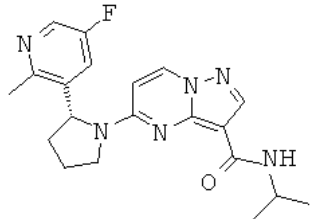
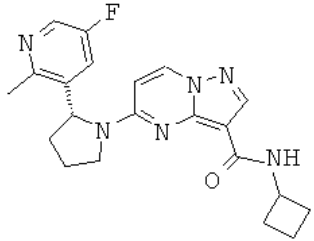
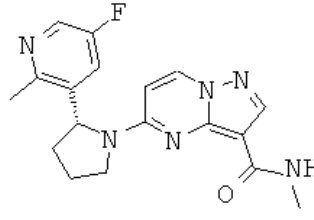
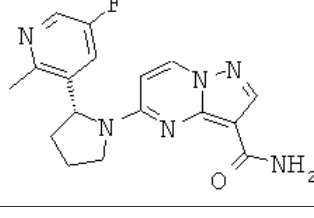
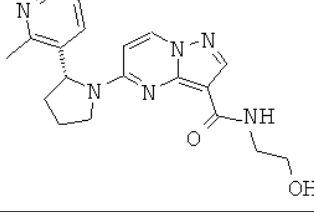
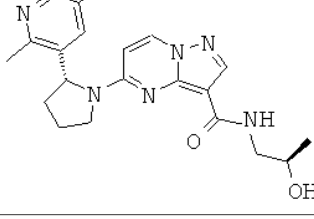


N-циклопропил-5-(2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу примера 181, заменив (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту на (R)-5-(2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат Q). МС (apci) m/z=395,1 (M+H).

Соединения, перечисленные в таблице D, получили по способу, описанному в примере 181 или 182, путем взаимодействия (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат О) или (R)-5-(2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат Q) с соответствующим исходным амином в присутствии амидного агента сочетания (например, EDCI/HOBt) и органического основания (например, ТЭА) в соответствующем растворителе (например, ДХМ).

Таблица D			
№ примера	Структура	Химическое название	Данные

5	183		(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=397.1 (M+H)
10	184		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=383.1 (M+H)
15	185		(R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=395.1 (M+H)
20	186		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=355.1 (M+H)
25	187		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=341.0 (M+H)
30	188		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=385.1 (M+H)
35	189		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=399.1 (M+H)

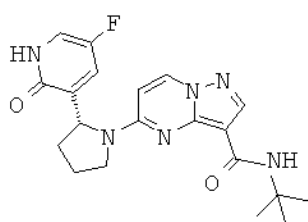
5	190		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=395.1 (M+H)
10	191		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=399.1 (M+H)

15	№ примера	Структура	Химическое название	Данные
20	192		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон	LCMS (apci) m/z=397.1 (M+H)
25	193		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=411.1 (M+H)
30	194		5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=439.1 (M+H)
35	195		5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((цис)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=439.2 (M+H)
40	196		5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=425.1 (M+H)
45				

5	197		5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксиклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=425.1 (M+H)
10	198		5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-хинуклидин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=450.2 (M+H)
15	199		5-((R)-2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксиклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=453.2 (M+H)
20	200		5-((R)-2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксиклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=439.1 (M+H)

№ примера	Структура	Химическое название	Данные
25 30	201 	(R)-5-(2-(2-ethyl-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=427.1 (M+H)

Пример 202

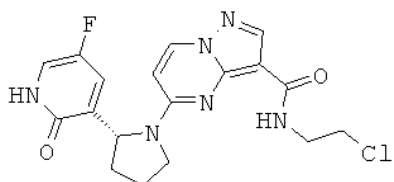


(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид.

40 В колбу для работы под давлением поместили (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метокси-2-метилпропил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (пример 80, 10 мг, 0,024 ммоль), диоксан (0,7 мл) и 2 М раствор HCl (0,100 мл, 0,200 ммоль). Колбу закрыли и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 5 дней. Смесь охладил до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очистили

45 обращенно-фазовой колоночной хроматографией (0-50% ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке соединения (8,2 мг, 85%). МС (apci) m/z=399,1 (M+H).

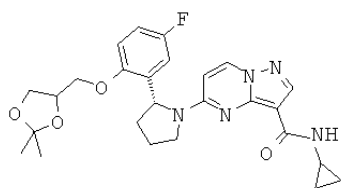
Пример 203



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

Получили по способу, описанному в примере 202, заменив (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид на (R)-N-(2-хлорэтил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (пример 163, 100 мг, 0,239 ммоль), заменив 2 М раствор HCl на 4 М раствор HCl в диоксане, реакцию проводили при 100°C в течение 90 минут. ЖХМС (apci) m/z=405,0 (M+H).

Пример 204



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

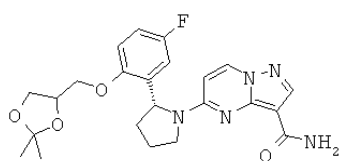
Этап А: Получение этил 5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. Смесь (R)-этил 5-(2-(5-фтор-2-гидроксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (пример 86, этап С, 140 мг, 0,378 ммоль), 4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолана (114 мг, 0,756 ммоль), карбоната калия (261 мг, 1,89 ммоль) и бромида натрия (77,8 мг, 0,756 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) нагревали при 100°C в течение 14 дней. Смесь концентрировали, а остаток очистили хроматографией для получения указанного в заголовке соединения (45 мг, выход 25%). МС (apci) m/z=485,0 (M+H).

Этап В: Получение этил 5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты.

Соединение получили в соответствии со способом примера 86, этап Е, используя этил 5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (47 мг, 100%). МС (apci) m/z=457,0 (M+H).

Этап С: Получение N-циклопропил-5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. Получили в соответствии со способом примера 86, этап F, используя 5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту и циклопропиламин, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (33,0 мг, выход 99%). МС (apci) m/z=496,1 (M+H).

Пример 205

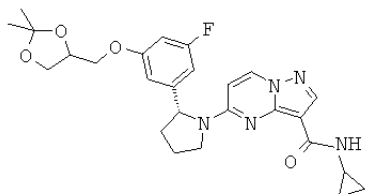


5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили в соответствии со способом, описанным в примере 204, используя хлорид аммония вместо циклопропиламина на этапе С (твердое белое вещество, 13 мг, выход 85%). МС (apci) $m/z=456,0$ (M+H).

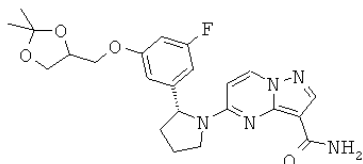
Пример 206



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

Получили в соответствии со способом, описанным в примере 204, используя (R)-этил 5-(2-(3-фтор-5-гидроксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (пример 76, этап С) на этапе А (36 мг, выход 82%). МС (apci) $m/z=496,1$ (M+H).

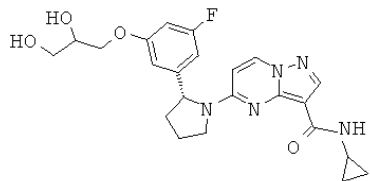
Пример 207



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

Получили в соответствии со способом, описанным в примере 204, используя (R)-этил 5-(2-(3-фтор-5-гидроксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (пример 76, этап С) на этапе А и хлорид аммония на этапе С, получили указанное в заголовке соединение в виде твердого белого вещества (19 мг, выход 55%). МС (apci) $m/z=456,0$ (M+H).

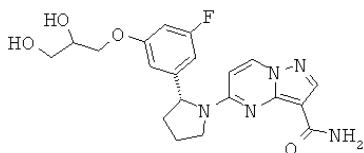
Пример 208



N-циклопропил-5-((2R)-2-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

К раствору N-циклопропил-5-(2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (пример 206, 30 мг, 0,061 ммоль) в диоксане (0,5 мл) добавили две капли 6 н. раствора HCl и встряхивали в течение двух минут. Добавили ДИЭА (5 капель) и напрямую очистили смесь обращенно-фазовой колоночной хроматографией (0-50% ацетонитрил/вода) для получения N-циклопропил-5-((2R)-2-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (23 мг, выход 83%) в виде прозрачной пленки. МС (apci) $m/z=456,1$ (M+H).

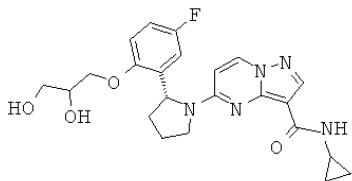
Пример 209



5 5-((2R)-2-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Получили из 5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (пример 207), в соответствии со способом, описанным в примере 208 (8,5 мг, выход 55%). МС (apci) m/z=416,0 (M+H).

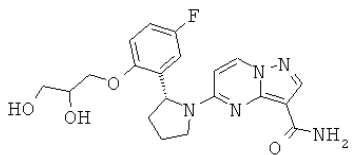
Пример 210



15 N-циклопропил-5-((2R)-2-(2-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Получили из N-циклопропил-5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (пример 204), в соответствии со способом, описанным в примере 208 (19 мг, выход 65%). МС (apci) m/z=456,1 (M+H).

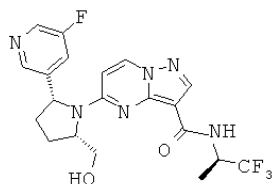
Пример 211



25 5-((2R)-2-(2-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Получили из 5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (пример 205), используя способ, описанный в примере 208 (10 мг, выход 95%). МС (apci) m/z=416,0 (M+H).

Пример 212



35 5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида.

Этап А: Получение (S)-этил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопентаноата. Раствор 3-бром-5-фторпиридина (4,28 г, 24,3 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) охладили до температуры от -40 до -50°C и добавили 2 М раствор изопропилмагния хлорида в ТГФ (10,2 мл, 20,4 ммоль). Смесь оставили нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 30 минут. Смесь охладили до -20°C и добавили раствор (S)-1-трет-бутил 2-этил 5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,00 г, 19,4 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл). Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры в течение

30 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакцию медленно погасили 2 М раствором HCl (10 мл, 20,0 ммоль), а затем 10% водным раствором NH₄Cl (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут и перенесли в делительную воронку, промывая МТБЭ (10 мл). Добавили гептан (15 мл) и удалили органический слой. Органический слой разбавили 10% водным раствором NH₄Cl (25 мл) и DI H₂O (25 мл). Органический слой концентрировали для получения неочищенного продукта в виде желтого маслянистого вещества (7,03 г, 102%).

Этап В: Получение (2S,5R)-этил 5-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксилата. (S)-этил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-5-оксопентаноат (4,80 г, 13,55 ммоль) обработали ТФК (24 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 45 минут. Смесь концентрировали, а остаток растворили в H₂O (10 мл) и добавили EtOAc (50 мл). Смесь медленно обработали насыщенным водным раствором K₂CO₃ (15 мл). Водный слой отделили, а органический слой промыли 10% водным раствором NH₄Cl. Слой EtOAc концентрировали и получили неочищенный (S)-этил 5-(5-фторпиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоксилат в виде маслянистого вещества янтарного цвета (2,67 г, выход 83%). Маслянистое вещество растворили в изопропиловом спирте (20 мл) и обработали 10% Pd/C (0,266 г, 0,250 ммоль).

Реакционный сосуд продули газообразным водородом (3X) и перемешивали смесь при комнатной температуре при 1 атм. водорода в течение 16 часов. Реакционную смесь продули азотом и отфильтровали через слой Целита. Фильтрат концентрировали для получения указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества янтарного цвета, которое начало затвердевать при стоянии (2,58 г, 96%).

Этап С: Получение ((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-ил метанола. К раствору (2S,5R)-этил 5-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксилата (1,10 г, 4,62 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавили 2 М раствор LiAlH₄ в ТГФ (3,00 мл, 6,00 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и небольшими частями добавили Na₂SO₄·10H₂O (3,00 г, 9,31 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и отфильтровали. Собранное твердое вещество промыли EtOAc, и объединили промывочные растворы с фильтратом. Раствор концентрировали и получили неочищенный (2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-ил)метанол (0,95 г, выход 105%), который использовали напрямую на следующем этапе. МС (apci) m/z=197,1 (M+H).

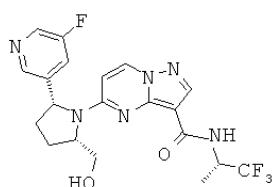
Этап D: Получение этил 5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксилата. Смесь ((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-ил)метанола (0,910 г, 4,64 ммоль) этил 5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксилата (препарат В, 1,05 г, 4,64 ммоль) и ДИЭА (1,10 мл, 6,00 ммоль) в изопропиловом спирте (1,0 мл) нагревали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, а остаток очистили обращенно-фазовой колоночной хроматографией (0-50% ацетонитрил/вода) с последующей нормально-фазовой колоночной хроматографией (2-5% MeOH/ДХМ) для получения этил 5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксилата (0,250 г, выход 14%) в виде вязкого, прозрачного маслянистого вещества. МС (apci) m/z=386,0 (M+H).

Этап E: Получение 5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Смесь этил 5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-

карбоксилата (0,250 г, 0,649 ммоль) и 2 М раствора гидроксида натрия (3,24 мл, 6,48 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней, а затем при 50°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили 4 М раствор HCl в диоксане (1,78 мл, 7,14 ммоль). Смесь концентрировали, а остаток очистили обращенно-фазовой колоночной хроматографией (0-40% ацетонитрил/вода) для получения 5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (210 мг, выход 90%) в виде твердого белого вещества. МС (apci) m/z=358,0 (M+H).

Этап F: Получение 5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. К смеси 5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (10,0 мг, 0,028 ммоль), (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (6,33 мг, 0,056 ммоль) и HATU (10,5 мг, 0,045 ммоль) в сухом ДМФ (0,2 мл) добавили ДИЭА (15,0 мкл, 0,084 ммоль). Реакционную емкость продули азотом, закрыли, и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь напрямую очистили обращенно-фазовой колоночной хроматографией (0-50% CH₃CN/H₂O) для получения указанного в заголовке соединения (6,50 мг, выход 51%) в виде твердого белого вещества. МС (apci) m/z=453,0 (M+H).

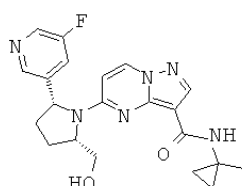
Пример 213



5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Получили по способу примера 212, этап F, используя (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (твердое белое вещество; 5,5 мг, 43%). МС (apci) m/z=453,0 (M+H).

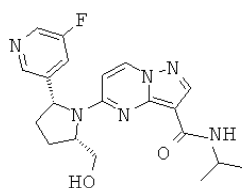
Пример 214



5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Получили по способу примера 212, этап F, используя 1-метилциклопропанамин (твердое белое вещество; 2,5 мг, 22%). МС (apci) m/z=411,1 (M+H).

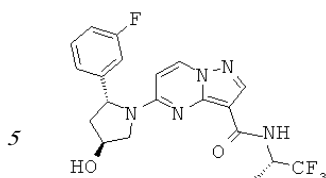
Пример 215



5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

Получили по способу примера 212, этап F, используя изопропиламин (твердое белое вещество; 2,5 мг, 12%). МС (apci) m/z=399,1 (M+H).

Пример 216



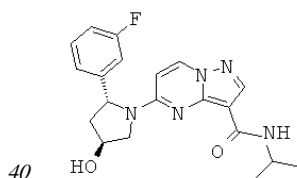
5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Этап А: Получение (этил 5-((2R,4S)-4-ацетокси-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. К смеси этил 5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (пример 41, этап Е, 260 мг, 0,702 ммоль) и PPh_3 (460 мг, 1,75 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавили ДИАД (276 мкл, 1,40 ммоль), а затем уксусную кислоту (80,4 мкл, 1,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, а затем концентрировали. Остаток очистили обращенно-фазовой колоночной хроматографией (0-70% ацетонитрил/вода) для получения этил 5-((2R,4S)-4-ацетокси-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (228 мг, выход 79%). МС (apci) $m/z=413,0$ (M+H).

Этап В: Получение 5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Смесь этил 5-((2R,4S)-4-ацетокси-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (225 мг, 0,546 ммоль) и NaOH (131 мг, 1,64 ммоль) в MeOH (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов, а затем в течение 3 часов при 60°C. Смесь охладили до комнатной температуры и добавили 4 М раствор HCl в диоксане (1 мл). Смесь концентрировали, а остаток обработали ДХМ. Смесь отфильтровали через Целит и концентрировали для получения 5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (188 мг, выход 10%) в виде твердого белого вещества. МС (apci) $m/z=343,0$ (M+H).

Этап С: Получение 5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. Получили по способу, описанному в примере 212, этап F, используя 5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту и (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (твердое белое вещество; 2,1 мг, выход 16%). МС (apci) $m/z=438,0$ (M+H).

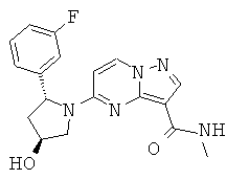
Пример 217



5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 212, этап F, используя 5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (пример 216 этап В) и изопропиламин. Указанное в заголовке соединение получили в виде твердого белого вещества (5,5 мг, выход 49%). МС (apci) $m/z=384,1$ (M+H).

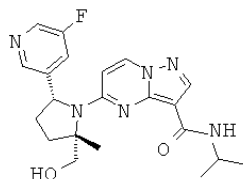
Пример 218



5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирролин-1-ил)-N-метил-1H-пирразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Получили по способу, описанному в примере 212, этап F, используя 5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирролин-1-ил)-N-метил-1H-пирразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновую кислоту (пример 216 этап B) и метиламин. Указанное в заголовке соединение получили в виде твердого белого вещества (6,1 мг, выход 29%). МС (apci) $m/z=356,1$ (M+H).

Пример 219



5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирролин-1-ил)-N-изопропил-1H-пирразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Этап A: Получение (2S,5R)-1-трет-бутил 2-этил 5-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата. Смесь (2S,5R)-этил 5-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-2-карбоксилата (пример 212, этап B, 1,00 г, 4,20 ммоль), ди-трет-бутил дикарбоната (0,962 г, 4,41 ммоль) и ПС-ДМАП (0,210 г, 0,210 ммоль, концентрация 1,00 ммоль/г) в сухом ДХМ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов.

Реакционную смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очистили на силикагелевой колонке (2-10% MeOH/ДХМ) для получения (2S,5R)-1-трет-бутил 2-этил 5-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,36 г, выход 96%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (apci) $m/z=339,0$ (M+H).

Этап B: Получение (2S,5R)-1-трет-бутил 2-этил 5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата. Раствор (2S,5R)-1-трет-бутил 2-этил 5-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (250 мг, 0,739 ммоль) в ТГФ (10 мл) охладили до -78°C и по каплям добавили 0,5 М раствор KHMDS в толуоле (1,77 мл, 0,885 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -78°C и добавили MeI (59,9 мкл, 0,960 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и добавили насыщенный водный раствор NaCl (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2x50 мл), а объединенные органические экстракты отфильтровали и концентрировали для получения (2S,5R)-1-трет-бутил 2-этил 5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (255 мг, выход 98%) в виде прозрачного маслянистого вещества. МС (apci) $m/z=353,1$ (M+H).

Этап C: Получение (2S,5R)-трет-бутил 5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата. Раствор (2S,5R)-1-трет-бутил 2-этил 5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (240 мг, 0,681 ммоль) в ТГФ (10 мл) охладили до -78°C и по каплям добавили 1 М раствор LiAlH_4 в ТГФ (1,50 мл, 1,50 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до 0°C и погасили небольшими частями $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (967 мг, 6,81 ммоль). Смесь отфильтровали и концентрировали для получения (2S,5R)-трет-бутил 5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, выход 95%). МС (apci) $m/z=311,1$ (M+H).

Этап D: Получение ((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилпирролидин-2-ил)

метанола гидрохлорида. К раствору (2S,5R)-трет-бутил 5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,644 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили 4 М раствор HCl в диоксане (1,61 мл, 6,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем концентрировали для получения ((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилпирролидин-2-ил)метанола гидрохлорида (130 мг, выход 96%). МС (apci) $m/z=211,1$ (M+H).

Этап Е: Получение этил 5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата. В реакционную колбу поместили ((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-метилпирролидин-2-ил)метанола гидрохлорид (0,135 г, 0,547 ммоль), этил 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (препарат В, 0,136 г, 0,602 ммоль), ДИЭА (0,124 мл, 0,711 ммоль) и изопропиловый спирт (1 мл). Колбу закрыли и нагревали смесь при 190°C в течение 48 часов.

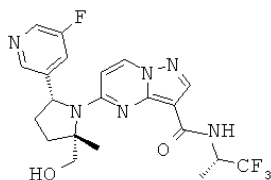
Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очистили обращенно-фазовой колоночной хроматографией (0-50% ацетонитрил/вода) для получения этил 5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (55 мг, выход 25%) в виде вязкого прозрачного маслянистого вещества. МС (apci) $m/z=400,1$ (M+H).

Этап F: Получение 5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Смесь этил 5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (52,0 мг, 0,130 ммоль) и NaOH (26,0 мг, 0,325 ммоль) в MeOH (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов.

Реакционную смесь обработали HCl (4 н. в диоксане, 163 мкл, 0,651 ммоль) и концентрировали. Остаток обработали ДХМ и отфильтровали через Целит. Раствор концентрировали для получения 5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (29 мг, выход 60%) в виде твердого белого вещества. МС (apci) $m/z=372,0$ (M+H).

Этап G: Получение 5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида. Получили в соответствии со способом примера 212, этап F, используя 5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту и изопропиламин. Указанное в заголовке соединение получили в виде твердого белого вещества (7,2 мг, выход 46%). МС (apci) $m/z=413,1$ (M+H).

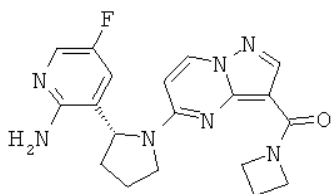
Пример 220



5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Получили в соответствии со способом примера 212, этап F, используя 5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (пример 219, этап F) и (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин. Указанное в заголовке соединение получили в виде твердого белого вещества (5,4 мг, выход 31%). МС (apci) $m/z=467,1$ (M+H).

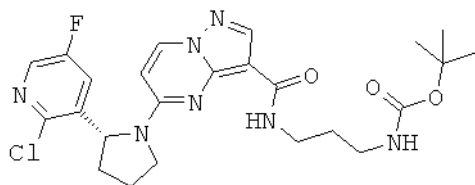
Пример 221



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

Смесь (R)-N-(3-аминопропил)-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида гидрохлорида (пример 142, 83 мг, 0,190 ммоль) и POCl_3 (697 мкл, 7,62 ммоль) закрыли в колбе и нагревали при 100°C в течение 5 минут. Реакционную смесь разбавили 1 мл гептана и дважды готовили азеотропную смесь для получения неочищенного продукта. Неочищенный материал очистили обращенно-фазовой хроматографией (от 5 до 40% смесь ацетонитрил/вода) для получения указанного в заголовке продукта в виде твердого белого вещества (2 мг, 3%). ЖХМС (apci) $m/z=382,3$ (M+H).

Пример 222



(R)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида)пропилкарбамат

Этап А: Получение (R)-трет-бутил 2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата: Раствор трет-бутил пирролидин-1-карбоксилата (1 мл, 5,70 ммоль) и (-)-спартеина (1,31 мл, 5,70 ммоль) в безводном МТБЭ (30 мл) сначала охладили до -78°C под азотом, а затем по каплям через шприц, в течение 15 минут, добавили втор-бутиллитий (4,07 мл, 1,4 М, 5,70 ммоль), поддерживая температуру ниже -75°C . Бледно-желтоватый раствор перемешивали при -78°C в течение 3 часов, а затем по каплям, в течение 15 минут, обработали хлоридом цинка (3,80 мл, 1,0 М, 3,80 ммоль), поддерживая температуру ниже -73°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем поместили в водяную баню комнатной температуры и перемешивали еще час. Здесь образовалось значительное количество белого осадка. Смесь обработали 3-бром-2-хлор-5-фторпиридином (1,00 г, 4,75 ммоль) в МТБЭ (5 мл), а затем добавили ацетат палладия (53 мг, 0,24 ммоль) и три-трет-бутилфосфина тетрафторборат (83 мг, 0,28 ммоль). Смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре на ночь до завершения реакции. Смесь обработали NH_4OH (1 мл), перемешивали в течение 30 минут и отфильтровали через GF/F бумагу, промывая МТБЭ. Фильтрат промыли 10% раствором лимонной кислоты (30 мл), и выполнили обратное промывание водного слоя при помощи МТБЭ (2x30 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным солевым раствором (20 мл), высушили (MgSO_4) и концентрировали для получения неочищенного продукта в виде темно-желтоватого маслянистого вещества. Неочищенный материал очистили на 50 г картридже из диоксида кремния Biotage SNAP, элюируя 10% EtOAc в гексанах для получения заданного продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (0,5 г, 35%). МС (apci) $m/z=201,1$ (M+H - Boc).

Этап В: Получение (R)-2-хлор-5-фтор-3-(пирролидин-2-ил)пиридина дигидрохлорида: К раствору (R)-трет-бутил 2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилата

(500 мг, 1,66 ммоль) в диоксане (5 мл) добавили HCl (4 н. в диоксане, 20 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и обрабатывали Et₂O, затем высушили в вакууме для получения продукта в виде твердого белого вещества (0,36 г, 80%). МС (арси полож.) m/z=201,1 (M+H). Энантиомерный избыток (е.и. %) продукта составил >92% в соответствии со способом, описанным для

препарата А.

Этап С: Получение (R)-этил 5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата: К раствору этил 5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (препарат В, этап А, 275 мг, 1,33 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) добавили (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (ВОР) (646 мг, 1,46 ммоль). Гетерогенную смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем добавили ДИЭА (1,16 мл, 6,6 ммоль), затем добавили (R)-2-хлор-5-фтор-3-(пирролидин-2-ил)пиридина дигидрохлорид (363 мг, 1,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи до завершения реакции. Смесь разделили между 10% раствором лимонной кислоты (30 мл) и EtOAc (30 мл), и экстрагировали водный слой EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические фазы последовательно промыли водой (20 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), водой (20 мл) и насыщенным солевым раствором (3×20 мл), затем высушили (Na₂SO₄) и концентрировали для получения неочищенного продукта в виде

оранжевой пены. Неочищенный материал очистили на 25 г картридже из диоксида кремния Biotage SNAP, элюируя 1% MeOH/ДХМ для получения заданного продукта в виде пены кремового цвета (0,35 г, 68%). МС (арси полож.) m/z=390,0 (M+H).

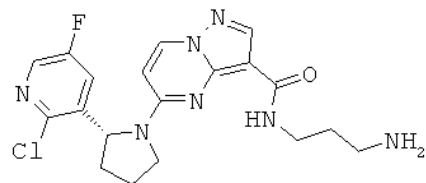
Этап D: Получение (R)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Получили по способу, описанному для

препарата С, этап В, заменив (R)-этил 5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат на (R)-этил 5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат. МС (арси полож.) m/z=361,9 (M+H).

Этап E: Получение (R)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)пропилкарбамата.

Получили в соответствии со способом, описанном в примере 141, заменив (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту на (R)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту для получения указанного в заголовке продукта в виде твердого белого вещества. ЖХМС (арси полож.) m/z=418,2 (M+H - Boc).

Пример 223

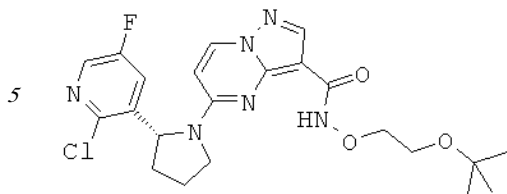


(R)-N-(3-аминопропил)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

Смесь (R)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)пропилкарбамата (пример 222, 6 мг, 0,012 ммоль) и HCl (4 н. в диоксане, 145 мл, 0,58 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали для получения продукта в виде твердого белого

вещества. ЖХМС (арсі полож.) $m/z=418,1$ (M+H).

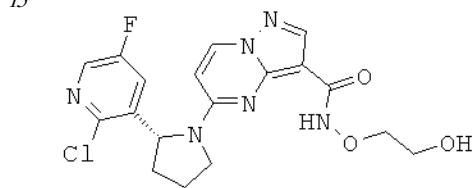
Пример 224



(R)-N-(2-трет-бутоксietокси)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

10 Получили в соответствии со способом, описанным в примере 222, этап Е, заменив трет-бутил 3-аминопропилкарбамат на О-(2-трет-бутоксietил)гидроксиламина гидрохлорид для получения указанного в заголовке продукта в виде твердого белого вещества (58 мг, 87%). ЖХМС (арсі) $m/z=476,9$ (M+H).

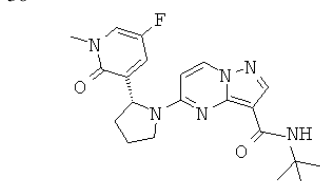
Пример 225



20 (R)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиетокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

(R)-N-(2-трет-бутоксietокси)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (пример 224, 57 мг, 0,120 ммоль) обработали НСl (4 н. в диоксане, 1,49 мл, 5,98 ммоль), а затем двумя каплями МеОН для получения прозрачного бесцветного раствора. После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре, реакционную смесь концентрировали и высушили для получения указанного в заголовке продукта в виде твердого белого вещества, считая выход количественным. ЖХМС (арсі) $m/z=421,0$ (M+H)

Пример 226



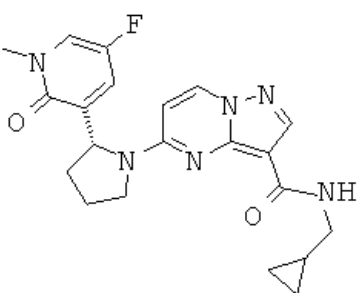
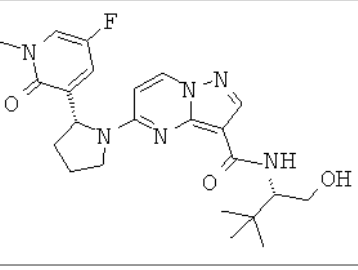
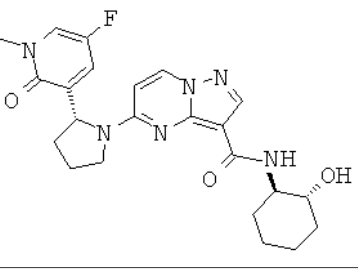
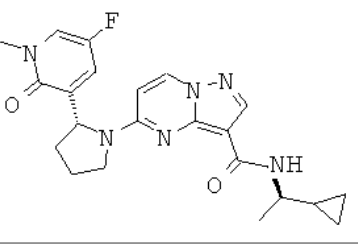
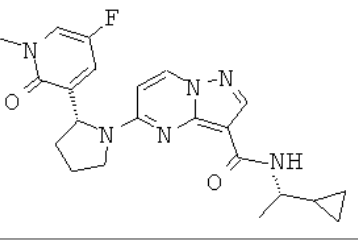
35 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

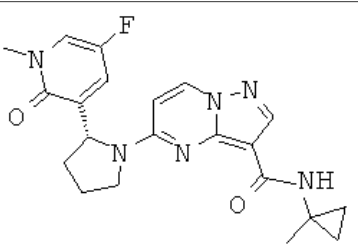
40 Получили по способу, описанному в примере 140, используя (R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (препарат R) и 2-метилпропан-2-амин. Остаток очистили колоночной хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 3% смесью МеОН/ДХМ для получения указанного в заголовке соединения (26 мг, выход 75%). МС (арсі) $m/z=413,1$ (M+H).

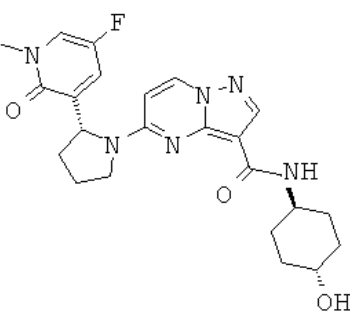
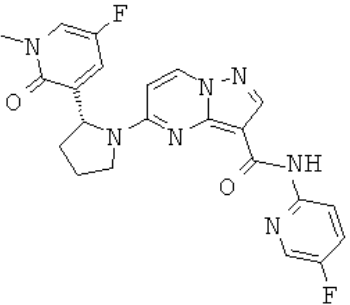
45 Соединения, перечисленные в нижеследующей таблице, получили по способу, описанному в примере 140, путем взаимодействия (R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат R) с соответствующим исходным амином в присутствии амидного агента сочетания (например, EDCI/HOBt) и органического основания (например, ТЭА)

в растворителе (например, ДХМ).

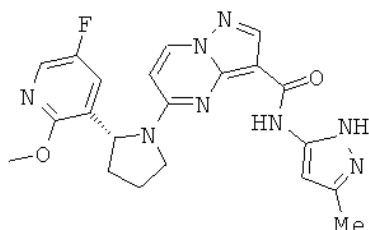
Таблица Е			
№ примера	Структура	Химическое название	Данные
227		(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=399.1 (M+H)
228		(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=397.1 (M+H)
229		(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=448.1 (M+H)
230		(R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=411.1 (M+H)
231		(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=434.1 (M+H)

5	232		(R)-N-(циклопропилметил)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=411.1 (M+H)
10	233		5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=457.1 (M+H)
15	234		5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=455.1 (M+H)
20	235		N-((R)-1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=425.1 (M+H)
25	236		N-((S)-1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=425.1 (M+H)

№ примера	Структура	Химическое название	Данные
237		(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=411.1 (M+H)

5	238		5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=455.1 (M+H)
10	239		(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид	MS (apci) m/z=452.1 (M+H)

Пример 240



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

К суспензии (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (препарат К, 101 мг, 0,283 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили триэтиламин (34,3 мг, 0,339 ммоль), а затем добавили 2,4,6-трихлорбензоилхлорид (75,8 мг, 0,311 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 2 часов, затем ввели 3-метил-1H-пиразол-5-амин (35,7 мг, 0,367 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разделили между EtOAc (20 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). После разделения фаз водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои высушили (Na₂SO₄), отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на диоксиде кремния (EtOAc/MeOH 20:1) для получения указанного в заголовке продукта (23 мг, 19%). ЖХМС (apci) m/z=437,0 (M+H).

Соединения, перечисленные в таблице F, также получили по способу, описанному в примере 240, используя (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту, препарат К) и соответствующий амин.

Таблица F

№ примера	Структура	Химическое название	Данные
-----------	-----------	---------------------	--------

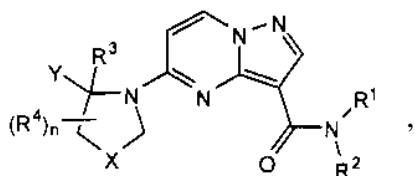
241		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метокси-3-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=437.0 (M+H)
242		(R)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(2-(5-фтор-2-метокси-3-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=463.0 (M+H)
243		(R)-N-(3-этил-1H-пиразол-5-ил)-5-(2-(5-фтор-2-метокси-3-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=451.0 (M+H)
244		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метокси-3-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид	LCMS (apci) m/z=465.0 (M+H)

Соединения в таблице G также могут быть получены в соответствии со способом примера 240.

Таблица G		
№ примера	Структура	Название
245		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метокси-3-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид
246		(R)-N-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)-5-(2-(5-фтор-2-метокси-3-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

Формула изобретения

1. Соединение, имеющее общую формулу I



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ является H или (1-6C алкилом);

R^2 является H, (1-6C)алкилом, -(1-6C)фторалкилом, -(1-6C)дифторалкилом, -(1-6C) трифторалкилом, -(1-6C)хлоралкилом, -(2-6C)хлорфторалкилом, -(2-6C) хлоргидроксиалкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом, -(2-6C)дигидроксиалкилом, -(1-6C алкил)CN, -(1-6C алкил)SO₂NH₂, -(1-6C алкил)NHSO₂(1-3C алкилом), -(1-6C алкил)NH₂,
 5 -(1-6C алкил)NHC(=O)O(1-4C алкилом), -(1-6C алкил)гетCyc¹, -(1-6C алкил)гетAr¹, гетAr², гетCyc², -O(1-6C алкилом), который необязательно замещен галогеном, OH или (1-4C)алкокси, Cys¹, -(1-6C алкил)(3-6C циклоалкилом), -(1-6C алкил)(1-4C алкокси), -(1-6C гидроксиалкил)(1-4C алкокси), мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным (1-6C)гидроксиалкилом, или мостиковым 7-8-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота;

или NR¹R² образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, OH, CO₂H,
 15 (1-3C алкил)CO₂H, -O(1-6C алкила) и (1-6C)гидроксиалкила;

гетCyc¹ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCyc¹ необязательно замещен оксо, OH, или (1-6C)алкилом;

гетCyc² является 6-членным углерод-связанным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCyc² является необязательно замещенным F, SO₂NH₂, SO₂(1-3C алкилом) или галогеном;

гетAr¹ является 5-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенным (1-4C) алкилом;

гетAr² является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо
 30 выбранными из (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена и OH;

Cys¹ является 3-6-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -OH, -CO₂H, -(1-4C алкил)OH и CF₃;

Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, -CF₃, -O(1-4C алкил)гетCyc³, -(1-4C алкил)гетCyc³, -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила) и -O(3-6C дигидроксиалкила), или (ii) пиридилем, где указанный пиридил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила), (1-4C)алкила и
 40 NH₂, или (iii) пирид-2-он-3-ильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-4C)алкила;

гетCyc³ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенным (1-6C) алкилом;

X является -CH₂-;

R³ является H;

каждый из R^4 независимо выбран из галогена, $-(1-4C)$ алкила, $-OH$ и $-CH_2OH$; и n равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где:

R^1 является H или $-(1-6C)$ алкилом);

R^2 является H , $(1-6C)$ алкилом, $-(1-6C)$ фторалкилом, $-(1-6C)$ гидроксиалкилом, $-(2-6C)$ дигидроксиалкилом, $-(1-6C)$ алкил)CN, $-(1-6C)$ алкил)SO₂NH₂, $-(1-6C)$ алкил)NHSO₂(1-3C алкилом), $-(1-6C)$ алкил)NH₂, $-(1-6C)$ алкил)гетCус¹, $-(1-6C)$ алкил)гетAr¹, гетAr², гетCус², $-O(1-6C)$ алкилом), Cус¹ или мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом, или NR¹R² образует 4-6-членное азициклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из $(1-6C)$ алкила, $-OH$, $-CO_2H$ и $(1-3C)$ алкил)CO₂H;

гетCус¹ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCус¹ необязательно замещен оксо-группой;

гетCус² является 6-членным углерод-связанным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где гетCус² является необязательно замещенным F, SO₂NH₂ или SO₂(1-3C алкилом);

гетAr¹ является 5-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O, и необязательно замещенным $(1-4C)$ алкилом;

гетAr² является 5-6-членным гетероарильным кольцом, имеющим 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из $-(1-4C)$ алкила;

Cус¹ является 3-6-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из $-(1-4C)$ алкила), $-OH$, $-CO_2H$ и $-(1-4C)$ алкил)OH;

Y является (i) фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-(1-4C)$ алкокси, $-CF_3$ и $-O(1-4C)$ алкил)O(1-3C алкила), или (ii) пиридилем, где указанный пиридил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-O(1-4C)$ алкила) и $(1-4C)$ алкила;

гетCус³ является 5-6-членным гетероциклическим кольцом, имеющим 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N и O;

X является $-CH_2-$;

R^3 является H ;

каждый из R^4 независимо выбран из галогена, $-(1-4C)$ алкила, $-OH$ и CH_2OH ; и n равен 0, 1 или 2.

3. Соединение по п. 1 или 2, где:

R^1 является H или $-(1-6C)$ алкилом); и

R^2 является H , $(1-6C)$ алкилом, $-(1-6C)$ фторалкилом, $-(1-6C)$ гидроксиалкилом, $-(2-$

6С)дигидроксиалкилом, -(1-6С алкил)CN, -(1-6С алкил)SO₂NH₂, -(1-6С алкил)NHSO₂(1-3С алкилом), -(1-6С алкил)NH₂, -(1-6С алкил)гетСус¹, -(1-6С алкил)гетAr¹, гетAr², -O(1-6С алкилом) или 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4С алкила), -ОН, -CO₂H и -(1-4С алкил)ОН,

или NR¹R² образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-6С)алкила, -ОН, -CO₂H и (1-3С алкил)CO₂H.

4. Соединение по п. 1 или 2, где:

R¹ является Н или -(1-6С алкилом);

R² является Н, (1-6С)алкилом, -(1-6С)фторалкилом, -(1-6С)гидроксиалкилом, -(2-6С)дигидроксиалкилом, -(1-6С алкил)CN, -(1-6С алкил)SO₂NH₂, -(1-6С алкил)NHSO₂(1-3С алкилом), -(1-6С алкил)NH₂, -(1-6С алкил)гетСус¹, -(1-6С алкил)гетAr¹, гетAr², гетСус², -O(1-6С алкилом) или мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом,

или NR¹R² образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-6С)алкила, -ОН, -CO₂H и (1-3С алкил)CO₂H.

5. Соединение по п. 1, где R² является Н или -(1-6С)алкилом.

6. Соединение по п. 5, где R² является -(1-6С)алкилом.

7. Соединение по п. 6, где R² является метилом, этилом, изопропилом или трет-бутилом.

8. Соединение по п. 5, где R² является Н.

9. Соединение по п. 1, где R² является -(1-6С)гидроксиалкилом или -(2-6С)дигидроксиалкилом.

10. Соединение по п. 9, где R² является CH₂CH₂ОН, CH₂CH(ОН)CH₂ОН или C(CH₃)(CH₂ОН)₂.

11. Соединение по п. 1 или 2, где R² является Сус¹ или мостиковым 7-членным циклоалкильным кольцом.

12. Соединение по п. 11, где R² является Сус¹, необязательно замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из метила, -ОН, -CH₂ОН и -CO₂H.

13. Соединение по п. 12, где R² является циклопропилом.

14. Соединение по п. 1 или 2, где Сус¹ является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4С алкила), -ОН, -CO₂H и -(1-4С алкил)ОН.

15. Соединение по п. 1, где Сус¹ является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4С алкила), -ОН, -CO₂H, -(1-4С алкил)ОН и CF₃.

16. Соединение по п. 1 или 2, где R² является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо

выбранными из -(1-4C алкила), -ОН, -CO₂H и -(1-4C алкил)ОН.

17. Соединение по п. 16, где R² является циклопропилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из метила, -CO₂H или -CH₂ОН.

5 18. Соединение по п. 1 или 2, где R² является -O(1-6C алкилом).

19. Соединение по п. 18, где R² выбран из -OMe и -OEt.

20. Соединение по п. 1 или 2, где R² выбран из -(1-6C)гидроксиалкила, -(1-6C) фторалкила, -(1-6C алкил)CN, -(1-6C алкил)SO₂NH₂ и -(1-6C алкил)NHSO₂(1-3C алкила).

10 21. Соединение по п. 20, где R² выбран из -C(CH₃)₂CH₂F, -C(CH₃)₂CH₂ОН, CH₂C(CH₃)₂ОН, -CH₂CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CH₂SO₂NH₂, -CH₂CH₂NHSO₂CH₃ и -C(CH₃)₂CH₂NHSO₂CH₃.

22. Соединение по п. 1 или 2, где R² является -(1-6C алкил)NH₂.

15 23. Соединение по п. 22, где R² является -CH₂C(CH₃)₂NH₂.

24. Соединение по п. 1 или 2, где R² выбран из -(1-6C алкил)гетСус¹ и -(1-6C алкил) гетАг¹.

20 25. Соединение по п. 1 или 2, где R² выбран из -(1-6C алкил)гетАг¹ и гетАг².

26. Соединение по п. 1, где R¹ является Н.

27. Соединение по п. 1, где NR¹R² образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-6C)алкила, -ОН, -CO₂H и -(1-3C алкил)CO₂H.

28. Соединение по п. 1, где Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, (1-4C)алкокси, -CF₃, -O(1-4C алкил)гетСус³ и -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила).

30 29. Соединение по п. 28, где Y является фенилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -OMe, -CF₃, морфолинилэтоксид и -OCH₂CH₂OMe.

30. Соединение по п. 29, где Y является фенилом, 3-фторфенилом, 2,5-дифторфенилом, 2-хлор-5-фторфенилом, 2-метоксифенилом, 2-метокси-5-фторфенилом, 2-трифторметил-5-фторфенилом, 3-хлор-5-фторфенилом, 3-фтор-5-(2-морфолинилэтоксид)фенилом, 3-фтор-5-метоксиэтоксифенилом или 5-фтор-2-метоксиэтоксифенилом.

31. Соединение по п. 1, где Y является фторфенилом, необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из -O(1-4C алкил)гетСус³, -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила) и -O(3-6C дигидроксиалкила).

40 32. Соединение по п. 31, где Y является фторфенилом, замещенным одним заместителем, выбранным из морфолинилэтоксид, -OCH₂CH₂OMe, 2,3-дигидроксипропокси и 2,2-диметил-1,3-диоксоланила.

33. Соединение по п. 30, где Y является 2,5-дифторфенилом.

45 34. Соединение по п. 1, где Y является пиридилом, где указанный пиридил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -O(1-4C алкила) и (1-4C)алкила.

35. Соединение по п. 34, где Y является пиридилом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, -OMe и Me.

36. Соединение по п. 35, где Y является пирид-2-илом, пирид-3-илом, 5-фторпирид-3-илом, 2-метокси-5-фторпирид-3-илом или 2-метил-5-фторпирид-3-илом.

37. Соединение по п. 1, где Y является пиридилом, где указанный пиридил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-4C)алкила.

38. Соединение по п. 37, где Y является пиридилом, замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, метила и этила.

39. Соединение по п. 38, где Y является 5-фторпирид-3-илом, 2-метил-5-фторпирид-3-илом или 2-этил-5-фторпирид-3-илом.

40. Соединение по п. 36, где Y является 5-фторпирид-3-илом.

41. Соединение по п. 1, где Y является пирид-2-он-3-ильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и (1-4C)алкила.

42. Соединение по п. 41, где Y является 5-фторпиридин-2(1H)-оном, необязательно замещенным (1-4C)алкилом.

43. Соединение по п. 1, где:

R^1 является H или -(1-6C алкилом);

R^2 является H, (1-6C)алкилом, -(1-6C)фторалкилом, -(1-6C)гидроксиалкилом, -(2-6C)дигидроксиалкилом, -(1-6C алкил)CN, -(1-6C алкил)SO₂NH₂, -(1-6C алкил)NHSO₂(1-3C алкилом), -(1-6C алкил)NH₂, -(1-6C алкил)гетCyc¹, -(1-6C алкил)гетAg¹, гетAg², гетCyc², -O(1-6C алкилом) или Cyc¹;

или NR¹R² образует 4-6-членное азациклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, независимо выбранными из (1-6C)алкила, -OH, -CO₂H и (1-3C алкил)CO₂H;

Cyc¹ является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -OH, -CO₂H и -(1-4C алкил)OH.

X является CH₂; и

Y является (i) фторфенилом, необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из -O(1-4C алкил)гетCyc³, -(1-4C алкил)гетCyc³, -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила) и -O(3-6C дигидроксиалкила), (ii) пиридилом, замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, метила и этила, или (iii) 5-фторпиридин-2(1H)-оном, необязательно замещенным (1-4C)алкилом.

44. Соединение по п. 43, где Y является фторфенилом, необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из -O(1-4C алкил)гетCyc³, -(1-4C алкил)гетCyc³, -O(1-4C алкил)O(1-3C алкила) и -O(3-6C дигидроксиалкила).

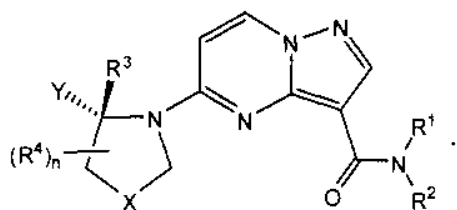
45. Соединение по п. 43, где Y является пиридилом, замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из F, метила и этила.

46. Соединение по п. 43, где Y является 5-фторпиридин-2(1H)-оном, необязательно замещенным (1-4C)алкилом.

47. Соединение по п. 43, где R² является 3-, 4- или 5-членным циклоалкильным кольцом, необязательно замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из -(1-4C алкила), -OH, -CO₂H и -(1-4C алкил)OH.

48. Соединение по п. 47, где R⁴ является OH, F, метилом или CH₂OH.

49. Соединение по п. 1, где Y имеет абсолютную конфигурацию, представленную формулой Ia:



Ia

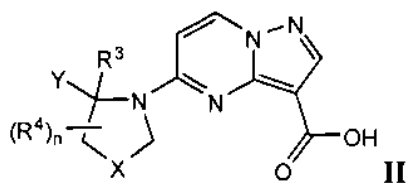
50. Соединение по п. 1, где R⁴ является F или Me.

51. Соединение по п. 50, где n равен 0.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы I по любому из пп. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель для применения в лечении боли, рака, воспаления, нейродегенеративного заболевания, инфекции *Trypanosoma cruzi* или atopических дерматитов.

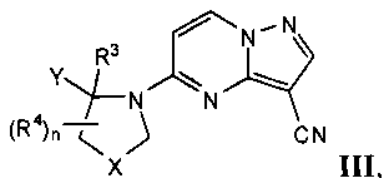
53. Соединение формулы I по любому из пп. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении боли, рака, воспаления, нейродегенеративного заболевания, инфекции *Trypanosoma cruzi* или atopических дерматитов.

54. Способ получения соединения по п. 1, который включает: реакцию соответствующего соединения формулы II



или его реакционноспособного производного с амином, имеющим формулу HNR¹R²; где переменные R¹, R², R³, R⁴, X, Y и n имеют значения, как определено в п. 1; и удаление или введение любых защитных групп, при необходимости, и образование фармацевтически приемлемой соли, при необходимости.

55. Способ получения соединения формулы I по п. 1, где в формуле I каждый из R¹ и R² является водородом, и указанный способ включает: реакцию соединения формулы III

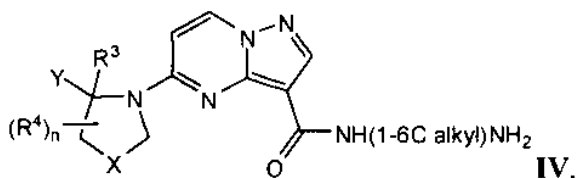


где переменные R³, R⁴, X, Y и n имеют значения, как определено в п. 1, с неорганической кислотой; и

удаление или введение любых защитных групп, при необходимости, и образование фармацевтически приемлемой соли, при необходимости.

56. Способ получения соединения формулы I по п. 1, где в формуле I R² является (алкил)NHSO₂((1-3C алкилом), и указанный способ включает:

реакцию соединения, имеющего формулу IV

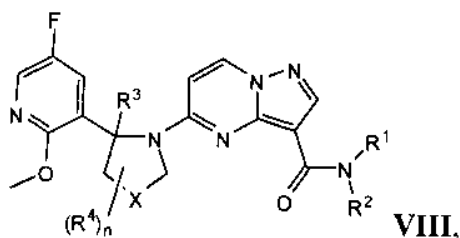


где переменные R^3 , R^4 , X, Y и n имеют значения, как определено в п. 1, с -(1-3C алкил) SO_2Cl ; и

удаление или введение любых защитных групп, при необходимости, и образование фармацевтически приемлемой соли, при необходимости.

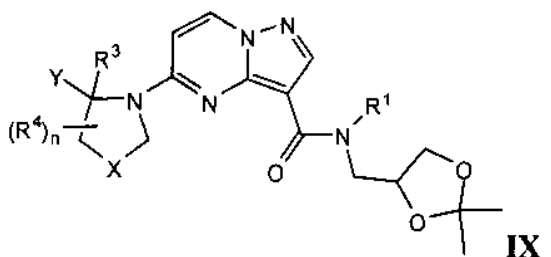
57. Способ получения соединения формулы I по п. 1, где в формуле I R^2 является $CH_2CH(OH)CH_2OH$ или Y является 5-фторпиридин-2(1H)-оном или фторфенилом, замещенным $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, и указанный способ включает обработку кислотой соответствующего соединения, при условии, что:

когда Y является 5-фторпиридин-2(1H)-оном, обработку кислотой при повышенных температурах соединения, имеющего формулу VIII

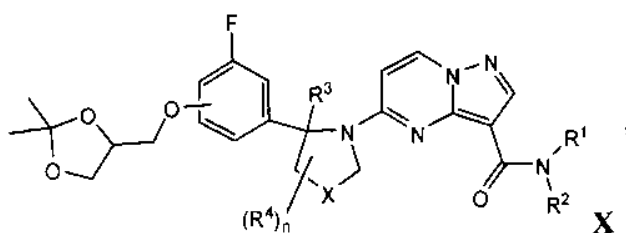


где переменные R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X и n имеют значения, как определено в п. 1;

когда R^2 является $CH_2CH(OH)CH_2OH$, обработку кислотой соединения, имеющего формулу IX



где переменные R^1 , R^3 , R^4 , X, Y и n имеют значения, как определено в п. 1;
когда Y является фторфенилом, замещенным $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$, обработку кислотой соединения, имеющего формулу X



где переменные R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X и n имеют значения, как определено в п. 1; и
удаление или введение любых защитных групп, при необходимости, и образование фармацевтически приемлемой соли, при необходимости.

58. Соединение по п. 1, выбранное из:

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(3-метилпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((5-метилфуран-2-ил)метил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метил-1-морфолинопропан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R)-2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклобутил-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((2S)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)((S)-3-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метанона;

(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)((R)-3-гидрокси-2-метилпирролидин-1-ил)метанона;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)

пиразол[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-(1H-имидазол-4-ил)этил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразол[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

(R)-N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

(R)-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанона;

(R)-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанона;

транс-4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)циклогексанкарбоновой кислоты;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-цианопропан-2-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(цианометил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-циклопропил-5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-трет-бутил-5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,4R)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-сульфамоилпиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]

пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

10 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

15 N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-метил-1-(метилсульфонамидо)пропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

20 (R)-N-(2-амино-2-метилпропил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-трет-бутил-5-(4,4-дифтор-2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

25 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((S)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

30 N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

35 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(5-(2,5-дифторфенил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

40 (R)-N-(2-цианопропан-2-ил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

45 (R)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-

3-карбоксамиды;

(R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды;
((R)-5-(2-(3-фторфенил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-

карбоксамиды;

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

(R)-N-циклопропил-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразол
[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды;

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

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло
[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды;

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло
[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-фтор-2-метилпропан-
2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-
3-карбоксамиды;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метоксипиразоло[1,5-
а]пиримидин-3-карбоксамиды;

(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-
карбоксамидо)циклопропанкарбоновой кислоты;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)
пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды;

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

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфолиноэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)
пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-2,3-дигидроксипропокс)пиразоло
[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды;

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

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил)пирролидин-1-ил)пиразоло
[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло
[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды;

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

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

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

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

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

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

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(трифторметил)циклопропил) пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

(R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а] пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклобутил)пиразоло [1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил) пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил) пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил) пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(циклопропилметил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил) пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

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

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

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

N-(1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло [1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

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

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

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

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

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((транс)-2-гидроксициклопентил) пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

N-((R)-1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5 N-((S)-1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

10 (R)-азетидин-1-ил(5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)метанона;

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

(5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метанона;

15 5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

20 (R)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

25 (R)-N-(2,2-дифторэтил)-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

30 5-((R)-2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

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

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

40 (R)-трет-бутил 3-(5-(2-(5-фтор-2-метокси-пиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)пропилкарбамата;

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

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

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

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

(R)-N-(2-хлорэтокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-(5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанона;

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

N-(2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

10 N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-трет-бутоксипропил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

15 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

20 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

40 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

45 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

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

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((2S,3R)-1,3-дигидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

10 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((2S,3S)-1,3-дигидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((2R,3S)-1,3-дигидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

15 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

20 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-циклопропил-5-(2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

30 (R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

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

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

40 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

45 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

5-((R)-2-(2-этил-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

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

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

N-циклопропил-5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

N-циклопропил-5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

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

N-циклопропил-5-((2R)-2-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R)-2-(3-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

N-циклопропил-5-((2R)-2-(2-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R)-2-(2-(2,3-дигидроксипропокси)-5-фторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,5S)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2R,4S)-2-(3-фторфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((2S,5R)-5-(5-фторпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-2-метилпирролидин-1-ил)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5 (R)-(5-(2-(2-амино-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)(азетидин-1-ил)метанона;

(R)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамидо)пропилкарбамата;

10 (R)-N-(3-аминопропил)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(2-трет-бутоксietокси)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидроксietокси)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

15 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-изопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

20 (R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(6-метилпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

25 (R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(циклопропилметил)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

30 5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((S)-1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

N-((R)-1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

35 N-((S)-1-циклопропилэтил)-5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метилциклопропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

40 5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(транс)-4-гидроксициклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

45 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-(3-этил-1H-пиразол-5-ил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида; и

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)-N-(1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида.

5 59. Соединение по п. 53, где указанное применение является применением для лечения рака.

60. Соединение по п. 53, где указанное применение является применением для лечения атопических дерматитов.

61. Соединение по п. 1, выбранное из:

10 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-сульфамоилпиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(метилсульфонамидо)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

15 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

20 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (диастереомер 1);

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (диастереомер 2);

25 (R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида,

30 или его фармацевтически приемлемая соль.

62. Фармацевтическая композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из:

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-сульфамоилпиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

35 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(метилсульфонамидо)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

40 (R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (диастереомер 1);

45 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (диастереомер 2);

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида,

5 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель для применения в лечении боли, рака, воспаления, нейродегенеративного заболевания, инфекции *Trypanosoma cruzi* или атопических дерматитов.

63. Соединение, выбранное из:

10 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(1-сульфамоилпиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-(метилсульфонамидо)этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

15 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-сульфамоилэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

20 5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (диастереомер 1);

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (диастереомер 2);

25 (R)-N-циклопропил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фторпиридин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида;

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифенил)пирролидин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида,

30 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении боли, рака, воспаления, нейродегенеративного заболевания, инфекции *Trypanosoma cruzi* или атопических дерматитов.

64. Соединение по п. 63, где указанным применением является лечение рака.

65. Композиция по п. 62, где указанным применением является лечение рака.

35

40

45