



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106623** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**C07D 519/00**

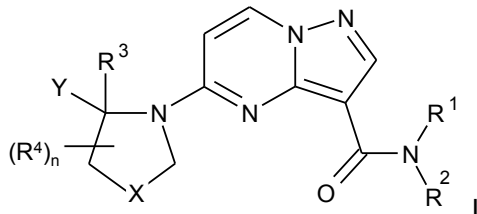
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2012 01384</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Ален Шеллі (GB/US), Ендрюс Стівен С. (US/US), Кондроскі Кевін Рональд (US/US), Хаас Юлія (US/US), Хуан Лілі (US/US), Цзян Юйтун (CN/US), Керхер Тімоті (US/US), Сео Дзеонг'беоб (KR/US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>09.07.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ЕРРЕЙ БІОФАРМА ІНК., 3200 Walnut, Boulder, CO 80301, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.09.2014</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Слободянюк Олександр Валентинович, реєстр. №138</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/224,196, 61/346,767</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2004087707 A1, 14.10.2004 WO 2007044449 A2, 19.04.2007 WO 2010 048314 A1, 29.04.2010 WO 2010051549 A1, 06.05.2010</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>09.07.2009, 20.05.2010</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.05.2012, Бюл.№ 9</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.09.2014, Бюл.№ 18</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2010/041538, 09.07.2010</b>		

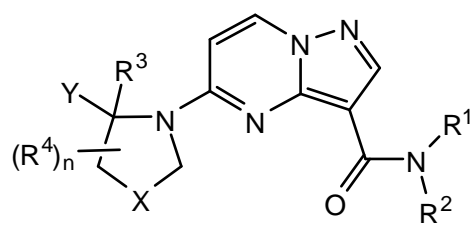
**(54) ЗАМІЩЕНІ СПОЛУКИ ПІРАЗОЛО[1,5-а]ПІРИМІДИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ TRK****(57) Реферат:**

Сполуки формули I



і їх солі, де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X$ ,  $Y$  і  $n$  мають значення, дані в цьому описі, є інгібіторами кінază Trk, і є придатними для лікування захворювань, які можуть лікуватися інгібіторами кінază Trk, таких як біль, рак, запалення, нейродегенеративні захворювання й деякі інфекційні захворювання.

**UA 106623 C2**



Даний винахід належить до нових сполук, до фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, до способів одержання цих сполук і застосування цих сполук у терапії. Більш конкретно, ОН відноситься до певних заміщених сполук піразоло[1,5-а]піримідину, які демонструють інгібування протеїн-тірозин кінази сімейства Trk, і які є придатними для лікування

5 болю, раку, запалення, нейродегенеративних захворювань і певних інфекційних захворювань. В існуючих режимах лікування болючих станів використовуються різні класи сполук. Опіоїди (такі як морфін) мають кілька недоліків, включаючи блювоту, запор і негативні дихальні ефекти, а також можуть викликати залежність. Нестероїдні протизапальні анальгетики (NSAID, такі як анальгетики типу COX-1 або COX-2) також мають недоліки, включаючи недостатню

10 ефективність при лікуванні гострого болю. Крім того, інгібітори COX-1 можуть викликати виразку слизової оболонки. Отже, існує необхідність у нових і більше ефективних засобах лікування для полегшення болю, особливо хронічного болю. Trk є тірозин-кіназами з високою спорідненістю до рецептора, які активуються групою розчинних факторів росту, що мають назву нейротрофіни (NT). У сімейство рецепторів Trk входять три члени: TrkA, TrkB і TrkC. Серед нейротрофінів існує (i) фактор росту нервів (NGF), що активує TrkA, (ii) нейротрофний фактор мозку (BDNF) і NT-4/5, що активують TrkB і (iii) NT3, що активує TrkC. Trk широко експресуються в нейронній тканині й беруть участь у збереженні, сигналізації й виживанні нейронних клітин (Pataroutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

20 Інгібітори шляху Trk/нейротрофін демонструють ефективність у багатьох доклінічних моделях болю на тваринах. Наприклад, антагоністичні антитіла NGF і TrkA, такі як RN-624, демонструють ефективність у запальних і невропатичних моделях болю на тваринах (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. і 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) і в невропатичних моделях болю на тваринах (Ramer, M. S. і 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). Крім того, нещодавно в літературі показано, що рівень сигналіну BDNF і TrkB після запалення збільшується в ганглії заднього корінця (Cho, L. et al. *Brain Research*, 1997, 749, 358), а деякі дослідження показали, що антитіла, що зменшують сигналінг за допомогою шляху BDNF/TrkB, інгібують нейронну гіперчутливість і пов'язаний з нею біль (Chang-Qi, L et al. *Molecular Pain* 2008, 4:27).

35 Показано також, що NGF, що секретується клітинами пухлини й макрофагами пухлини, що заселилися, прямо стимулює TrkA, розташовану на периферійних болючих волокнах. Використовуючи різні моделі пухлини на мишах і пацюках, було показано, що нейтралізація NGF моноклональними антитілами інгібує біль, пов'язаний з раком, до рівня, аналогічного або 40 більш високого у порівнянні з максимальною припустимою дозою морфіну. Крім того, активація шляху BDNF/TrkB у багатьох дослідженнях використовувалась як модулятор різних типів болю, включаючи запальний біль (Matayoshi, S., *J. Physiol.* 2005, 569:685-95), невропатичний біль (Thompson, S.W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96:7714-18) і хірургічний біль (Li, C.-Q. et al., *Molecular Pain*, 2008, 4(28), 1-11). Оскільки кінази TrkA і TrkB можуть служити медіаторами NGF-обумовлених біологічних реакцій, то інгібітори TrkA і/або інших кіназ Trk можуть забезпечувати ефективне лікування хронічних болючих станів.

Нещодавно в літературі показано також, що надекспресія, активація, ампліфікація й/або мутація кіназ Trk зв'язані з багатьма видами раку, включаючи нейробластоми (Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), рак яєчників (Davidson, B., et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259) і колоректальний рак (Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949). У доклінічних моделях раку неселективні низькомолекулярні інгібітори Trk A, B і C були ефективними для інгібування 50 росту пухлини й зупинки метастазу пухлини (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1–10; Pierottia, M.A. і Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90–98; Eric Adriaenssens, E. et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351).

55 Крім того, показано, що інгібування шляху нейротрофін/Trk є ефективним для лікування доклінічних моделей запальних захворювань із антитілами NGF або неселективними низькомолекулярними інгібіторами Trk A, B і C. Наприклад, інгібування шляху нейротрофін/Trk вивчали в доклінічних моделях запальних захворювань легенів, включаючи астму (Freund-Michel, V; Frossard, N.; *Pharmacology & Therapeutics* (2008), 117(1), 52-76), інтерстиціального циститу (Hu Vivian Y; et. al. *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), запальних

захворювань кишечника, включаючи неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона (Di Mola, F. F, et. al., Gut (2000), 46(5), 670-678) і запальних шкірних захворювань, таких як atopічний дерматит (Dou, Y.-C.; et. al. Archives of Dermatological Research (2006), 298(1), 31-37), екзема й псоріаз (Raychaudhuri, S. P., et al., J. Investigative Dermatology (2004), 122(3), 812-819).

5 Шлях нейротрофін/Trk, зокрема, BDNF/TrkB, також залучений в етіологію нейродегенеративних захворювань, включаючи множинний склероз, хворобу Паркінсона й хворобу Альцгеймера (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K., Frontiers in Neuroendocrinology (2006), 27(4), 404-414).

10 Передбачається також, що рецептор TrkA є відповідальним за розвиток захворювання в інфекційному захворюванні паразитарної інфекції *Trypanosoma cruzi* (хвороба Шагаса) організмі хазяїна-людини (de Melo-Jorge, M. et al. Cell Host & Microbe (2007), 1(4), 251-261).

Інгібітори Trk також можуть знайти застосування при лікуванні захворювань, пов'язаних з дисбалансом регуляції кісткової реконструкції, таких як остеопороз, ревматоїдний артрит і кісткові метастази. Кісткові метастази є частим ускладненням раку, що виникає в близько 70 %  
15 пацієнтів з розповсюдженим раком грудей або простати й приблизно в 15-30 % пацієнтів з карциномою легенів, ободочної кишки, шлунка, сечового міхура, матки, прямої кишки, щитовидної залози або нирок. Остеолітичні метастази можуть викликати гострий біль, патологічні тріщини, гіперкальцемію, що загрожує життя, компресію спинного мозку й інші синдроми здавлювання нервів. Із цих причин кістковий метастаз є серйозним і дорогим  
20 ускладненням раку. Тому агенти, які можуть викликати апоптоз остеобластів, що розростаються, є дуже корисними. Експресія рецепторів TrkA і TrkC спостерігалася в областях формування костей у моделях перелому костей на мишах (K. Asaumi, et al., Bone (2000) 26(6) 625-633). Крім того, спостерігалася локалізація NGF практично у всіх кістково-утворюючих клітинах (K. Asaumi, et al.). Нещодавно було показано, що інгібітор пан-Trk інгібує сигналінг тирозину, активований нейротрофінами, зв'язаними з усіма трьома Trk рецепторами в  
25 остеобластах hFOB людини (J. Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). Ці дані підтверджують логічне обґрунтування застосування інгібіторів Trk для лікування захворювань реконструкції костей, таких як кісткові метастази в пацієнтів з раком.

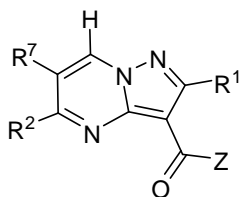
Відомо, що для лікування болю або рака придатні кілька класів низькомолекулярних інгібіторів Trk кіназ (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3), 305-319).

Відомі сполуки піразоло[1,5-а]піримідину. Наприклад, у публікації заявки на Міжнародний патент WO 2004/089415 описані деякі сполуки піразоло[1, 5-а] піримідин-3-карбоксаміду, що мають фенілові, тієнілові або фурилові групи в 5-положенні, які є інгібіторами гідроксистероїд-дегідрогенази типу 1, придатними в комплексних терапіях.

35 У публікації заявки на Міжнародний патент № EP 1948633A2 описані 5-феніл-7-гідрокси-заміщені сполуки піразоло[1, 5-а] піримідин-3-карбоксаміду як модулятора казеїн-кінази II для лікування раку.

У публікації PCT WO 2010/051549 описані піразолопіримідинові сполуки, що мають загальну структуру:

40



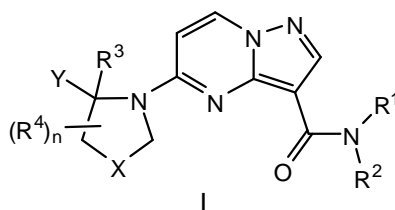
зазначені як інгібітори кіназ Jak.

45 У цей час виявлено, що певні піразоло[1,5-а]піримідинові сполуки, що несуть арил-заміщену або гетероарил-заміщену гетероциклічну групу в 5-положенні й групу, що має формулу C(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> в 3-положенні, де R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є такими, як визначено в цьому документі, інгібіторами Trk кіназ, зокрема, інгібіторами TrkA і/або TrkB, і/або TrkC, і є корисними для лікування порушень і захворювань, таких як рак і біль, включаючи хронічний і гострий біль. Деякі сполуки, які є інгібіторами TrkA і/або TrkB, можуть бути корисними для лікування безлічі типів болю,  
50 включаючи запальний біль, невропатичний біль і біль, пов'язаний з раком, хірургічним втручанням і переломом кісток. Крім того, сполуки даного винаходу можуть бути корисні для лікування раку, запалень, нейродегенеративних захворювань і деяких інфекційних захворювань.

Крім того, показано, що сполуки даного винаходу є селективними відносно сімейства кіназ  
55 Trk у порівнянні із близько родинними кіназами. Зокрема, сполуки даного винаходу більше

селективні для інгібування активності кінази TrkA у порівнянні з інгібуванням активності одного або більше членів сімейства кіназ Jak (Jak1, Jak2, Jak3 і Tyk2). Постульовано або показано, що інгібування кіназ сімейства Jak приводить до декількох небажаних побічних ефектів, включаючи виснаження клітин CD8 T і NK (що може приводити до втрати контролю над пухлиною й збільшенню інфекцій), підвищений вміст холестерину, нейтропенію, тромбоцитопенію, знижений вміст ретикулоцитів (що приводить до анемії) і придушення діяльності кісткового мозку (Igaz P. et al., *Inflamm. Res.*, 2001, 50:435-441; O'Shea J.J., *Immunity*, 1997, 7:1-11; Ihle J.N. et al., *Canc. 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 і van Gurp E., et al., *Am. J. Transpl*, 2008, 8:1711-18). Отже, сполуки даного винаходу можуть бути більше доречними як терапевтичні засоби завдяки їх здатності інгібувати кінази сімейства Trk більш переважно в порівнянні із близько родинними кіназами, такими як кінази сімейства Jak, і внаслідок цього можна уникнути небажаних побічних ефектів у свавців, що проходять лікування сполуками даного винаходу.

Таким чином, в одному варіанті втілення даного винаходу представлена сполука загальної формули I:



або її сіль, де:  
 $R^1$  є H або (1-6C алкіл);  
 $R^2$  є H, (1-6C)алкілом, -(1-6C)фторалкілом, -(1-6C)дифторалкілом, -(1-6C)трифторалкілом, -(1-6C)хлоралкілом, -(2-6C)хлорфторалкілом, -(2-6C)дифторхлоралкілом, -(2-6C)хлоргідроксиалкілом, -(1-6C)гідроксиалкілом, -(2-6C)дигідроксиалкілом, -(1-6C алкіл)CN, -(1-6C алкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкіл), -(1-6C алкіл)NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NH(1-4C алкіл), -(1-6C алкіл)N(1-4C алкіл)<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NHC(=O)O(1-4C алкіл), -(1-6C алкіл)гетСус<sup>1</sup>, -(1-6C алкіл)гетАг<sup>1</sup>, гетАг<sup>2</sup>, гетСус<sup>2</sup>, -O(1-6C алкіл), що у деяких випадках заміщений галогеном, OH або (1-4C)алкокси, -O(3-6C циклоалкіл), Сус<sup>1</sup>, -(1-6C алкіл)(3-6C циклоалкіл), -(1-6C алкіл)(1-4C алкокси), -(1-6C гідроксиалкіл)(1-4C алкокси), мостиковим 7-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним (1-6C)гідроксиалкілом, або мостиковим 8-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих атома азоту;

або NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює 6-членне азациклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісників, незалежно обраних з (1-6C)алкілу, OH, CO<sub>2</sub>H, (1-3C алкіл)CO<sub>2</sub>H, -O(1-6C алкіл) і (1-6C)гідроксиалкілу;

гетСус<sup>1</sup> є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно обраних з N і O, де гетСус<sup>1</sup> у деяких випадках заміщений оксо, OH, галогеном або (1-6C)алкілом;

гетСус<sup>2</sup> є 6-членним вуглець-зв'язаним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 гетероатоми, незалежно обраних з N і O, де гетСус<sup>2</sup> є в деяких випадках заміщеним F, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(1-3C алкіл) або галогеном;

гетАг<sup>1</sup> є 5-членним гетероариліновим кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно обраних з N і O, і в деяких випадках заміщеним (1-4C)алкілом;

гетАг<sup>2</sup> є 5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має 1-2 кільцевих атоми азоту, і в деяких випадках заміщених одним або більше замісниками, незалежно обраних з (1-4C)алкілу, (3-6C)циклоалкілу, галогену й OH;

Сус<sup>1</sup> є 3-6-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісників, незалежно обраних з -(1-4C алкіл), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(1-4C алкіл)OH, галогену й CF<sub>3</sub>;

Y є (i) фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісників, незалежно обраних з галогену, (1-4C)алкокси, -CF<sub>3</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл) і -O(3-6C дигідроксиалкіл), або (ii) 5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарилінове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісників, незалежно обраних з галогену, -O(1-4C алкіл), (1-4C)алкілу й NH<sub>2</sub>, або (iii) пірид-2-он-3-іловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісників, незалежно обраних з галогену й (1-4C)алкілу;

гетСус<sup>3</sup> є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно обраних з N і O, і необов'язково заміщеним (1-6C)алкілом;

X є нульовим,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  або  $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ ;

$R^d \in H$  або  $-(1-4C)$  алкіл);

5  $R^3 \in H$  або  $-(1-4C \text{ алкіл})$ ;

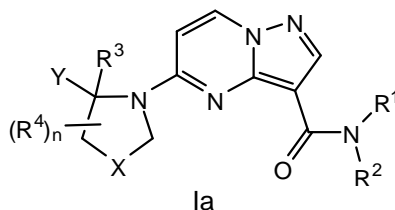
кожний з R<sup>4</sup> незалежно обраний з галогену, -(1-4C) алкілу, -OH, -(1-4C)алкокси, -NH<sub>2</sub>, -NH(1-4C алкіл) і -CH<sub>2</sub>OH; і

$n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

В одному варіанті формули І Х обраний з кожного з вище описаних значень, крім нульового.

10 В одному варіанті формули I  $X \in \text{CH}_2$ .

Сполуки формули I включають сполуки загальної формули Ia:



15

або їх солі, де:

$R^1 \in H$  або (1-6C алкіл);

$R^2 \in H$ , (1-6C)алкілом, -(1-6C)фторалкілом, -(1-6C)гідроксиалкілом, -(2-6C)дигідроксиалкілом, -(1-6C алкіл)CN, -(1-6C алкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкіл), -(1-6C алкіл)NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NH(1-4C алкіл), -(1-6C алкіл)N(1-4C алкіл)<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)ретCус<sup>1</sup>, -(1-6C алкіл)ретAr<sup>1</sup>, ретAr<sup>2</sup>, ретCус<sup>2</sup>, -O(1-6C алкіл), -O(3-6C циклоалкіл), Cус<sup>1</sup>, або мостиковим 7-членним циклоалкіловим кільцем.

або  $\text{NR}^1\text{R}^2$  утворює 4-6-членне азациклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісників, незалежно обраних з (1-6C)алкілу, OH,  $\text{CO}_2\text{H}$  і (1-3C алкіл) $\text{CO}_2\text{H}$ ;

25 гетСус<sup>1</sup> є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно обраних з N і O, де гетСус<sup>1</sup> у деяких випадках заміщений оксо-групою;

гетСус<sup>2</sup> є 6-членним вуглець-зв'язаним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 гетероатоми, незалежно обраних з N і O, де гетСус<sup>2</sup> є в деяких випадках заміщеним F, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> або SO<sub>2</sub>(1-3C алкіл);

30 гетAg<sup>1</sup> є 5-членим гетероариліновим кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно  
обраних з N і O, і в деяких випадках замішеним (1-4C)алкілом;

гетAr<sup>2</sup> є 5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має 1-2 кільцевих атоми азоту, і в деяких випадках заміщеним одним або більше замісників, незалежно обраних з (1-4C)алкілу;

35 Сус<sup>1</sup> є 3-6-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісників, незалежно обраних з -(1-4С алкіл), -ОН, -ОМе, -СО<sub>2</sub>Н і -(1-4С алкіл)ОН;

У є (i) фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, (1-4C)алкокси,  $-\text{CF}_3-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{O}(1-4\text{C алкіл})\text{гетCyc}^3$  і  $-\text{O}(1-4\text{C алкіл})\text{O}(1-3\text{C алкіл})$ , або (ii) 6-членним гетероарилловим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероариллове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $-\text{O}(1-4\text{C алкіл})$  і (1-4C)алкілу;

гетСус<sup>3</sup> є 5-6-членим гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно обраних з N і O:

X є нульовим,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  або  $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ :

$R^d$  є H або -(1-4C алкіл):

45  $R^3 \in H$  або  $-(1-4C \text{ алкіл})$ ;

кожний з R<sup>4</sup> незалежно обраний з галогену, -(1-4C) алкілу, -OH, -(1-4C)алкокси, -NH<sub>2</sub>, -NH(1-4C алкіл) і -CH<sub>2</sub>OH; і

$n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

В одному варіанті формули 1а X обраний з кожного з вище описаних значень, крім нульового.

В одному варіанті формули Ia  $X \in \text{CH}_2$ .

У деяких варіантах формули I R<sup>1</sup> є воднем.

У деяких варіантах формули I R<sup>1</sup> є -(1-6C)алкілом. Приклади включають метил, етил, пропіл і ізопропіл. Конкретним прикладом є метил.

55 У деяких варіантах формули I R<sup>2</sup> є H або -(1-6C)алкілом.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу обоє  $R^2$  і  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є воднем, а  $R^1$  є -(1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  обраний з -(1-6C)алкілу, -(1-6C)фторалкілу, -(1-6C)дифторалкілу, -(1-6C)трифторалкілу, -(1-6C)хлоралкілу, --(2-6C)хлорфторалкілу, -(2-6C)хлоргідроксиалкілу, -(1-6C алкіл)CN, -(1-6C алкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, і -(1-6C алкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)алкілом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  обраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу, ізобутилу й трет-бутилу. Конкретні приклади включають метил, етил, ізопропіл і трет-бутил. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)алкілом, а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)алкілом, і  $R^1$  є (1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  обраний з -(1-6C)фторалкілу, -(1-6C)дифторалкілу, -(1-6C)трифторалкілу, -(1-6C)хлоралкілу, --(2-6C)хлорфторалкілу, -(2-6C)хлоргідроксиалкілу, -(1-6C алкіл)CN, -(1-6C алкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, і -(1-6C алкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  обраний з -(1-6C)фторалкілу, -(1-6C алкіл)CN, -(1-6C алкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, і -(1-6C алкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)фторалкілом. Конкретним прикладом є -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)фторалкілом, а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)фторалкілом, а  $R^1$  є (1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)дифторалкілом. Приклади включають -CHF<sub>2</sub> і -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)дифторалкілом, а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)дифторалкілом, а  $R^1$  є (1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)трифторалкілом. Приклади включають CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> і CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)трифторалкілом, а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)трифторалкілом, а  $R^1$  є (1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)хлоралкілом. Приклади включають CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)хлоралкілом, а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)хлоралкілом, і  $R^1$  є (1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)хлорфторалкілом. Приклади включають CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>2</sub>Cl. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)хлорфторалкілом, а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)хлорфторалкілом, а  $R^1$  є (1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)дифторхлоралкілом. Приклади включають -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl. В одному варіанті  $R^2$  є -(1-6C)дифторхлоралкілом, а  $R^1$  є H. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)дифторхлоралкілом, а  $R^1$  є (1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(2-6C)хлоргідроксиалкілом. Приклади включають -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>Cl. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(2-6C)хлоргідроксиалкілом, а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(2-6C)хлоргідроксиалкілом, а  $R^1$  є (1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  обраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, ізобутилу, трет-бутилу, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>2</sub>Cl і -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  обраний з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, -CF<sub>3</sub> і -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)гідроксиалкілом або -(2-6C)дигідроксиалкілом.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)гідроксиалкілом. Приклади включають -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH й -CH(CH<sub>2</sub>OH)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Конкретним прикладом є -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)гідроксиалкілом, а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C)гідроксиалкілом, а  $R^1$  є (1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(2-6C)дигідроксиалкілом. Приклади включають -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> і -CH(CH<sub>2</sub>OH)(CHONCH<sub>3</sub>). Конкретні приклади включають -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH і -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(2-6C)дигідроксиалкілом і  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(2-6C)дигідроксиалкілом, а  $R^1$  є (1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C алкіл)CN. Конкретні приклади включають -CH<sub>2</sub>CN і -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C алкіл)CN, а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті  $R^2$  є -(1-6C алкіл)CN, а  $R^1$  є (1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є -(1-6C алкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Конкретним прикладом є -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ . В одному варіанті втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{SO}_2\text{NH}_2$ , а  $\text{R}^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{SO}_2\text{NH}_2$ , а  $\text{R}^1$  є  $(1\text{-}6\text{C алкіл})$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NHSO}_2(1\text{-}3\text{C алкіл})$ . Конкретні приклади включають  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$  і  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ . В одному варіанті втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NHSO}_2(1\text{-}3\text{C алкіл})$ , а  $\text{R}^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NHSO}_2(1\text{-}3\text{C алкіл})$ , а  $\text{R}^1$  є  $(1\text{-}6\text{C алкіл})$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $\text{R}^2$  обраний з  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NH}_2$ ,  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NH}(1\text{-}4\text{C алкіл})$  і  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{N}(1\text{-}4\text{C алкіл})_2$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NH}_2$ . Приклади включають  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$  і  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ . Конкретним прикладом є  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ . В одному варіанті втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NH}_2$ , а  $\text{R}^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NH}_2$ , а  $\text{R}^1$  є  $(1\text{-}6\text{C алкіл})$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NH}(1\text{-}4\text{C алкіл})$ . Приклади включають групи, що мають формулу  $-(1\text{-}4\text{C алкіл})\text{NHCH}_3$ . Конкретним прикладом є  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$ . В одному варіанті втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NH}(1\text{-}4\text{C алкіл})$ , а  $\text{R}^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NH}(1\text{-}4\text{C алкіл})$ , а  $\text{R}^1$  є  $(1\text{-}6\text{C алкіл})$ .

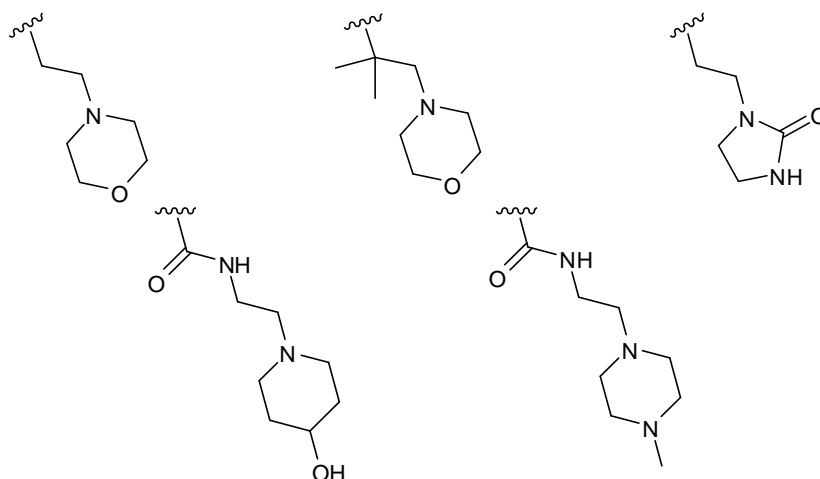
У деяких варіантах втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{N}(1\text{-}4\text{C алкіл})_2$ . Приклади включають групи, що мають формулу  $-(1\text{-}4\text{C алкіл})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ . Особливе значення має  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NMe}_2$ . В одному варіанті втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{N}(1\text{-}4\text{C алкіл})_2$ , а  $\text{R}^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{N}(1\text{-}4\text{C алкіл})_2$ , а  $\text{R}^1$  є  $(1\text{-}6\text{C алкіл})$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1\text{-}4\text{C алкіл})$ . Приклади включають  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ . В одному втіленні винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1\text{-}4\text{C алкіл})$ , і  $\text{R}^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1\text{-}4\text{C алкіл})$ , а  $\text{R}^1$  є  $(1\text{-}6\text{C алкіл})$ .

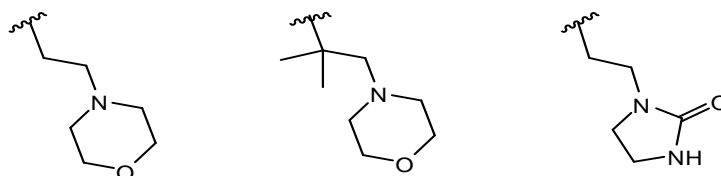
У деяких варіантах втілення винаходу  $\text{R}^2$  обраний з  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{гетСус}^1$  і  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{гетАг}^1$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $\text{R}^2$  є  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{гетСус}^1$ . Приклади гетСус<sup>1</sup> кілець включають морфолініл, піперидиніл, піперазиніл і імідазолідиніл, кожний з яких у деяких випадках заміщений замісником, обраним з оксо, ОН, галогену й  $(1\text{-}6\text{C})\text{алкілу}$ . У деяких варіантах втілення винаходу гетСус<sup>1</sup> є морфолінілом, піперидинілом, піперазинілом або імідазолідин-2-оном, у деяких випадках заміщеним ОН, галогеном або  $(1\text{-}6\text{C})\text{алкілом}$ . Приклади  $-(1\text{-}6\text{C})\text{алкілової}$  групи включають метилен, етилен, диметилетилен і т.п.

Приклади  $\text{R}^2$ , представленого  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{гетСус}^1$ , включають структури:



У деяких варіантах втілення винаходу  $\text{R}^2$ , представлений  $-(1\text{-}6\text{C алкіл})\text{гетСус}^1$ , включає структури:

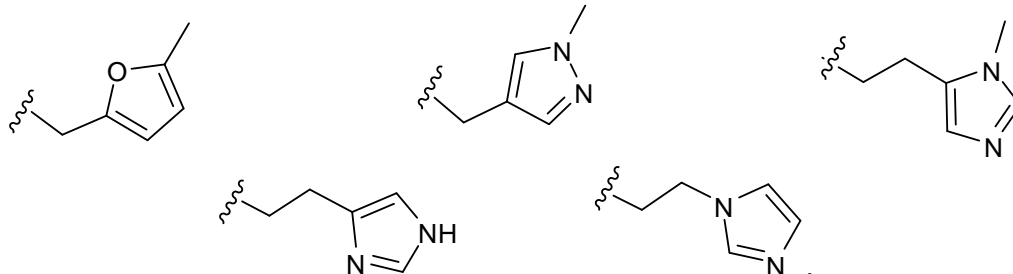


У деяких варіантах втілення винаходу гетСус<sup>1</sup> є морфолінілом або імідазолідин-2-оном.



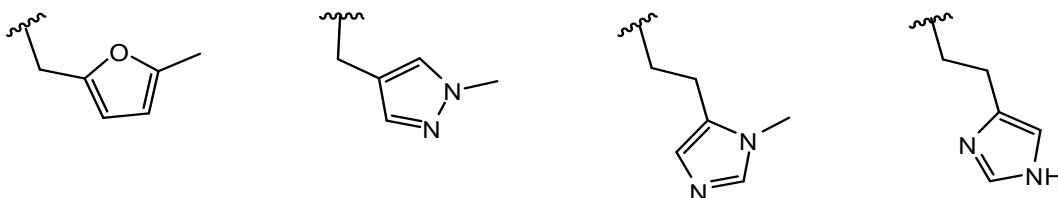
В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6C \text{ алкіл})\text{гетСус}^1$ , а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6C \text{ алкіл})\text{гетСус}^1$ , а  $R^1$  є  $(1-6C \text{ алкіл})$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6C \text{ алкіл})\text{гет}Ag^1$ . Приклади гет $Ag^1$  включають фуранілові, піразолілові й імідазолілові кільця, які в деяких випадках заміщений  $-(1-4C \text{ алкіл})$ , наприклад, метилом. Приклади  $-(1-6C)\text{алкілової}$  групи включають метилен, етилен, диметилметилен і т.п. Приклади  $R^2$ , представленого  $-(1-6C \text{ алкіл})\text{гет}Ag^1$ , включають структури:



10

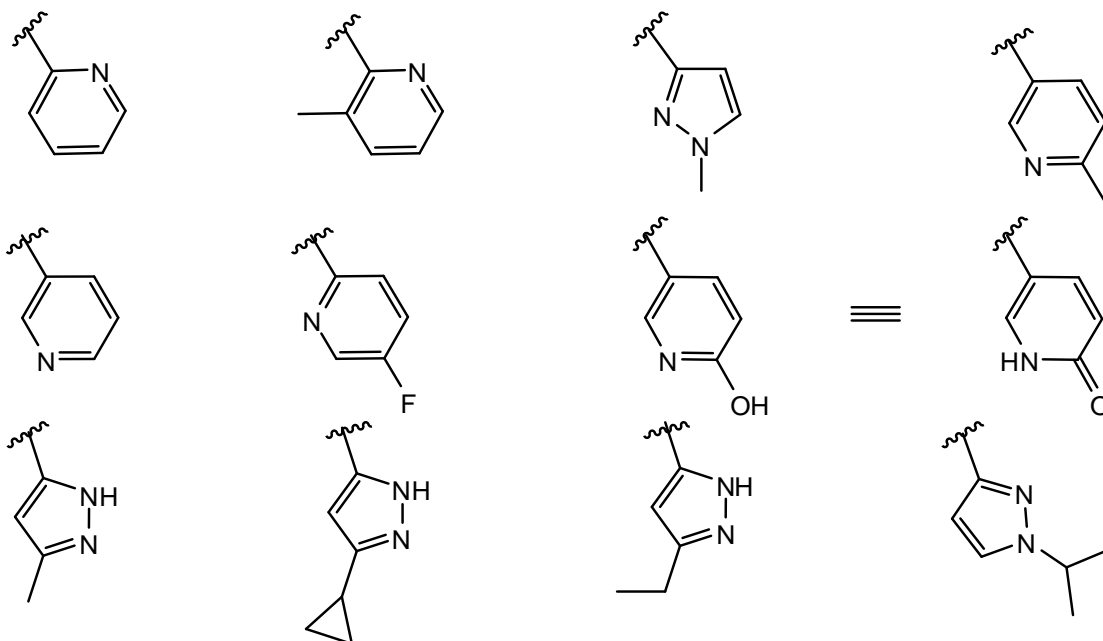
Конкретні значення  $R^2$ , представлені  $-(1-6C \text{ алкіл})\text{гет}Ar^1$ , включають структури:



15

В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6C \text{ алкіл})\text{гетAr}^1$ , а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6C \text{ алкіл})\text{гетAr}^1$ , а  $R^1$  є  $(1-6C \text{ алкіл})$ .

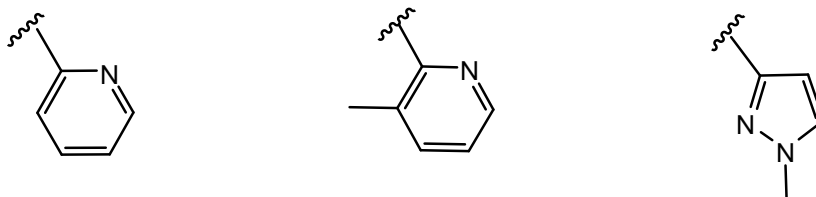
У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є гет $Ar^2$ . Приклади гет $Ar^2$  включають піридилові, піразолові й імідазолілові кільця, у деяких випадках заміщені одним або більше замісниками, незалежно обраними з (1-4C)алкілу, (3-6C)циклоалкілу, галогену й ОН. Конкретні приклади замісників гет $Ar^2$  включають метил, етил, ізопропіл, циклопропіл, фтор і гідрокси. Конкретні приклади гет $Ar^2$  включають структури:



25

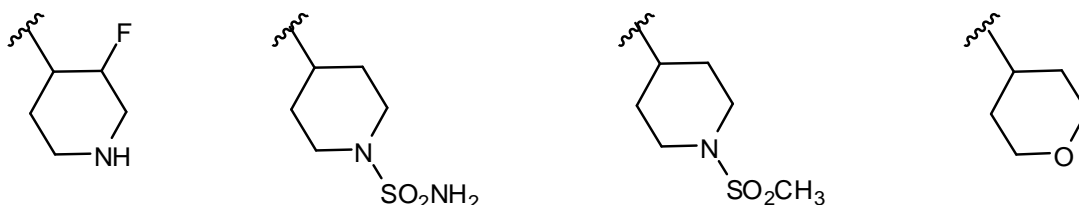


- У деяких варіантах втілення винаходу гетAr<sup>2</sup> є піридиновим або піразоліновим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з -(1-4C)алкілу, наприклад, однієї або більше метилових груп, наприклад, 1 або 2 метилових груп. Конкретні приклади гетAr<sup>2</sup> включають структури:



- В одному варіанті втілення винаходу R<sup>2</sup> є гетAr<sup>2</sup>, а R<sup>1</sup> є воднем. В одному варіанті втілення винаходу R<sup>2</sup> є гетAr<sup>2</sup>, а R<sup>1</sup> є -(1-6C алкіл).

У деяких варіантах втілення винаходу R<sup>2</sup> є гетCys<sup>2</sup>. Приклади гетCys<sup>2</sup> включають піперидинові й тетрагідропіранінові кільця, у деяких випадках заміщені F, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> або SO<sub>2</sub>(1-3C алкіл). Конкретні приклади R<sup>2</sup>, представленого гетCys<sup>2</sup>, включають структури:



В одному варіанті втілення винаходу R<sup>2</sup> є гетCys<sup>2</sup>, а R<sup>1</sup> є воднем. В одному варіанті втілення винаходу R<sup>2</sup> є гетCys<sup>2</sup>, а R<sup>1</sup> є -(1-6C алкіл).

- У деяких варіантах втілення винаходу R<sup>2</sup> є -O(1-6C алкіл), що у деяких випадках заміщений галогеном, OH або (1-4C)алкокси. Приклади включають -OMe, -OEt, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl і -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. В одному варіанті втілення винаходу R<sup>2</sup> є -O(1-6C алкіл), що у деяких випадках заміщений галогеном, OH або (1-4C)алкокси, а R<sup>1</sup> є воднем. В одному варіанті R<sup>2</sup> є -O(1-6C алкіл), що у деяких випадках заміщений галогеном, OH або (1-4C)алкокси, а R<sup>1</sup> є (1-6C алкіл).

У деяких варіантах R<sup>2</sup> є -O(1-6C алкіл). Конкретні приклади включають OMe і OEt.

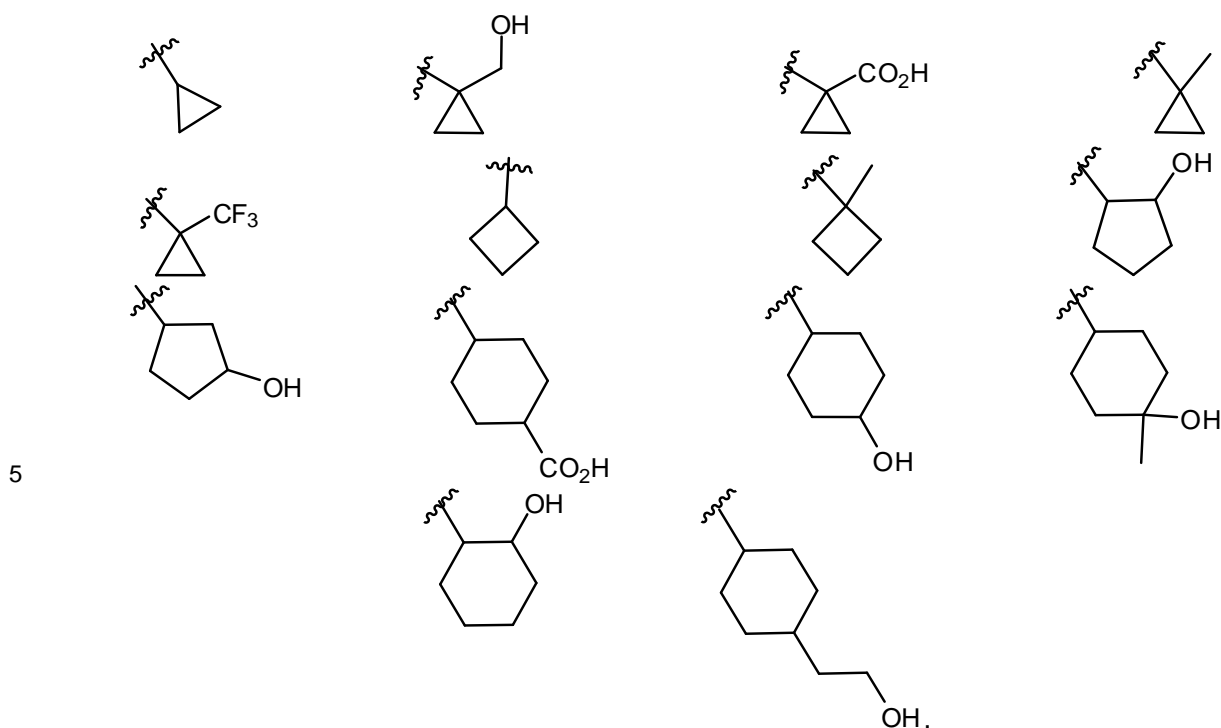
У деяких варіантах втілення винаходу R<sup>2</sup> є -O(3-6C циклоалкіл). Конкретним прикладом є циклопропокси. В одному варіанті втілення винаходу R<sup>2</sup> є -O(3-6C циклоалкіл), а R<sup>1</sup> є воднем. В одному варіанті втілення винаходу R<sup>2</sup> є -O(3-6C циклоалкіл), а R<sup>1</sup> є (1-6C алкіл).

- У деяких варіантах втілення винаходу R<sup>2</sup> є -O(1-6C алкіл) або -O(3-6C циклоалкіл).

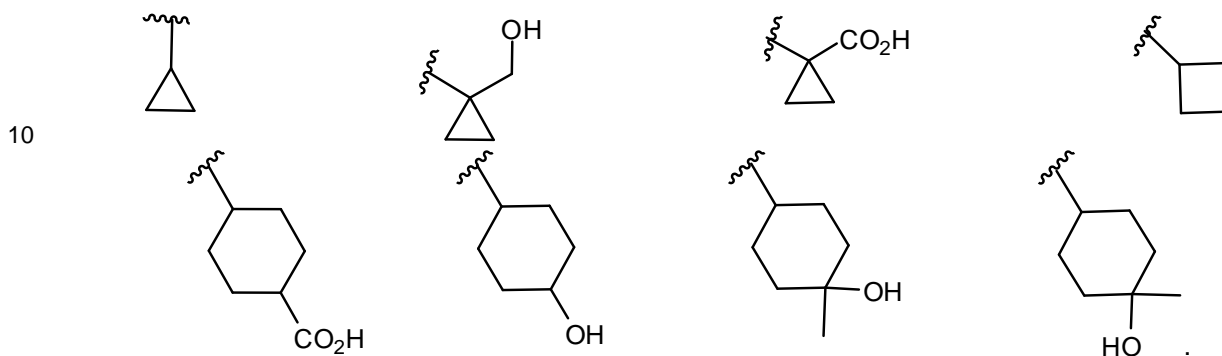
У деяких варіантах втілення винаходу R<sup>2</sup> є Cys<sup>1</sup> або мостиковим 7-членним циклоалкіловим кільцем.

- У деяких варіантах втілення винаходу R<sup>2</sup> є Cys<sup>1</sup>, де Cys<sup>1</sup> є 3-6-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з -(1-4C алкіл), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(1-4C алкіл)OH, галогену й CF<sub>3</sub>. В одному варіанті втілення винаходу Cys<sup>1</sup> у деяких випадках заміщений одним або більше замісниками, незалежно обраними з метилу, -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH і CF<sub>3</sub>. У деяких варіантах втілення винаходу R<sup>2</sup> є Cys<sup>1</sup>, де циклоалкілове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з -(1-4C алкіл), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H і -(1-4C алкіл)OH, наприклад, одним або більше замісниками, незалежно обраними з метилу, -OH, -CH<sub>2</sub>OH і -CO<sub>2</sub>H. В одному варіанті втілення винаходу Cys<sup>1</sup> у деяких випадках заміщений одним або більше замісниками, незалежно обраними з метилу, -OH, -CH<sub>2</sub>OH і -CO<sub>2</sub>H. В одному варіанті втілення винаходу Cys<sup>1</sup> у деяких випадках заміщений одним або двома із зазначених замісників.

Приклади  $R^2$ , представленого  $\text{Cys}^2$ , включають структури:



Конкретні приклади  $R^2$ , представленого  $\text{Cys}^1$ , включають структури:

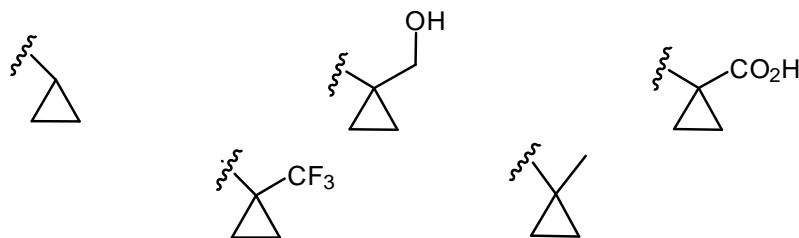


В одному варіанті формули I  $\text{Cys}^1$  є 3, 4 або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з -(1-4C алкіл), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H, -(1-4C алкіл)OH, галогену й CF<sub>3</sub>.

В одному варіанті формули I  $\text{Cys}^1$  є 3, 4 або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з -(1-4C алкіл), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H і -(1-4C алкіл)OH.

В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є циклопропілом.

В одному варіанті втілення винаходу  $R_2$  обраний зі структур:



В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є  $\text{Cys}^1$ , а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення

винаходу  $R^2$  є  $\text{Cyc}^1$ , а  $R^1$  є  $-(1-6\text{C алкіл})$ .

В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є 3, 4 або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з  $-(1-4\text{C алкіл})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(1-4\text{C алкіл})\text{OH}$ , галогену й  $\text{CF}_3$ .

5 В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є 3, 4 або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з  $-(1-4\text{C алкіл})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$  і  $-(1-4\text{C алкіл})\text{OH}$ .

В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є 3, 4 або 5-членним циклоалкіловим кільцем, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з метилу,  $-\text{CO}_2\text{H}$  і  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

10 У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є циклопропілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з  $-(1-4\text{C алкіл})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(1-4\text{C алкіл})\text{OH}$ , галогену й  $\text{CF}_3$ ;

15 В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є циклопропілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з метилу,  $-\text{CO}_2\text{H}$  і  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є циклобутилом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з  $-(1-4\text{C алкіл})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(1-4\text{C алкіл})\text{OH}$ , галогену й  $\text{CF}_3$ . У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є циклобутилом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з метилу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  і  $\text{CF}_3$ .

20 У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є циклопентилом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з  $-(1-4\text{C алкіл})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(1-4\text{C алкіл})\text{OH}$ , галогену й  $\text{CF}_3$ . У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є циклопентилом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з метилу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  і  $\text{CF}_3$ .

25 У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є циклогексилом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з  $-(1-4\text{C алкіл})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-(1-4\text{C алкіл})\text{OH}$ , галогену й  $\text{CF}_3$ . У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є циклогексилом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з метилу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  і  $\text{CF}_3$ .

30 У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6\text{C алкіл})(3-6\text{C циклоалкіл})$ . Приклади  $(1-6\text{C алкілової})$  групи включають метил, етил, пропіл і бутил. Приклади циклоалкілової групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. В одному варіанті втілення винаходу циклоалкілової групою є циклопропіл. Конкретні приклади включають структури:

35



В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6\text{C алкіл})(3-6\text{C циклоалкіл})$ , а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6\text{C алкіл})(3-6\text{C циклоалкіл})$ , а  $R^1$  є  $(1-6\text{C алкіл})$ .

40 У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6\text{C алкіл})(1-4\text{C алкокси})$ . Приклади включають  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  і  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ . В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6\text{C алкіл})(1-4\text{C алкокси})$ , а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6\text{C алкіл})(1-4\text{C алкокси})$ , а  $R^1$  є  $(1-6\text{C алкіл})$ .

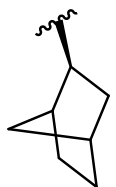
45 У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6\text{C гідроксиалкіл})(1-4\text{C алкокси})$ . Приклади включають  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ . В одному варіанті  $R^2$  є  $-(1-6\text{C гідроксиалкіл})(1-4\text{C алкокси})$ , а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є  $-(1-6\text{C гідроксиалкіл})(1-4\text{C алкокси})$ , а  $R^1$  є  $(1-6\text{C алкіл})$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є мостиковим 7-членним циклоалкіловим кільцем. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є мостиковим 7-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним  $(1-6\text{C})$ гідроксиалкілом. У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є мостиковим 7-членним циклоалкіловим кільцем, необов'язково заміщеним гідроксиметилом. Приклади  $R^2$  включають структури:

50



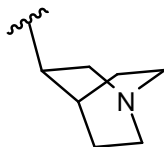
Конкретним прикладом або  $R^2$  є структура:



5

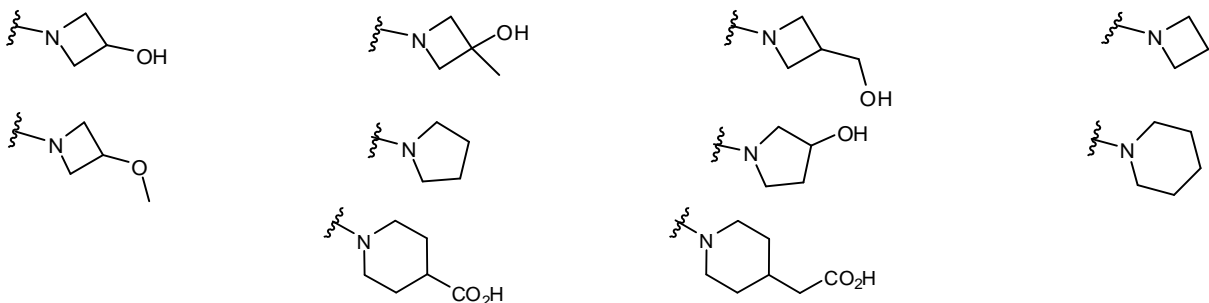
В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є мостиковим 7-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним (1-6C)гідроксиалкілом, а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є мостиковим 7-членним циклоалкіловим кільцем, а  $R^1$  є (1-6C алкіл).

10 У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є мостиковим 7-8-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих атома азоту. Конкретним прикладом є структура:



15 В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є мостиковим 7-8-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих атома азоту, а  $R^1$  є воднем. В одному варіанті втілення винаходу  $R^2$  є мостиковим 7-8-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих атома азоту, а  $R^1$  є (1-6C алкіл).

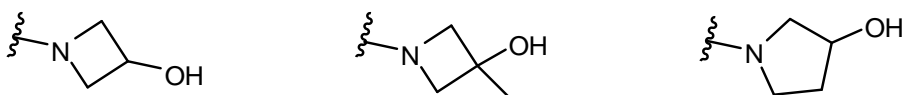
20 У деяких варіантах втілення винаходу  $NR^1R^2$  утворює 4-6-членне азіциклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно обраними з (1-6C)алкілу, OH,  $CO_2H$ , (1-3C алкіл) $CO_2H$ , -O(1-6C алкіл) і (1-6C)гідроксиалкілу. Приклади включають 4-6 членні азіциклічні кільця, у деяких випадках заміщені однією або більше груп, незалежно обраних з метилу, OH, -C(=O)OH, -CH<sub>2</sub>COOH, OMe і -CH<sub>2</sub>OH. У деяких варіантах втілення винаходу азіциклічне кільце в деяких випадках заміщено одним або двома із зазначених замісників. Конкретні приклади включають структури:

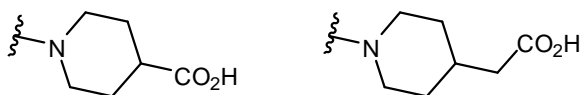


30

У деяких варіантах втілення винаходу  $NR^1R^2$  утворює 4-6-членне азіциклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісників, незалежно обраних з (1-6C)алкілу, -OH, -CO<sub>2</sub>H і (1-3C алкіл) $CO_2H$ . Приклади включають 4-6 членні азіциклічні кільця, у деяких випадках заміщені однією або більше груп, незалежно обраних з метилу, OH, -C(=O)OH і -CH<sub>2</sub>COOH. Конкретні приклади включають структури:

35





Сполуки формули I також включають сполуки, де:

$R^1$  є H або -(1-6C алкіл);

5  $R^2$  є H, (1-6C)алкілом, -(1-6C)фторалкілом, -(1-6C)гідроксиалкілом, -(2-6C)дигідроксиалкілом, -(1-6C алкіл)CN, -(1-6C алкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкіл), -(1-6C алкіл)NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NH(1-4C алкіл), -(1-6C алкіл)N(1-4C алкіл)<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)гетСус<sup>1</sup>, -(1-6C алкіл)гетАг<sup>1</sup>, гетАг<sup>2</sup>, -O(1-6C алкіл), -O(3-6C циклоалкіл), або 3, 4 або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з -(1-4C алкіл), -ОН,

10 ОМе, -CO<sub>2</sub>H і -(1-4C алкіл)ОН;  
або NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює 4-6-членне азациклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно обраними з (1-6C)алкілу, -ОН, -CO<sub>2</sub>H і (1-3C алкіл)CO<sub>2</sub>H;

і X, Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і n є такими, як визначено для формули I.

Сполуки формули I також включають сполуки, де:

15  $R^1$  є H або -(1-6C алкіл);

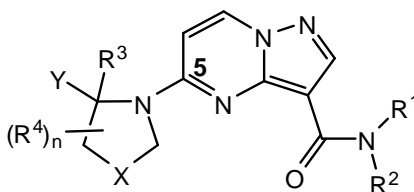
$R^2$  є H, (1-6C)алкілом, -(1-6C)фторалкілом, -(1-6C)гідроксиалкілом, -(2-6C)дигідроксиалкілом, -(1-6C алкіл)CN, -(1-6C алкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкіл), -(1-6C алкіл)NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NH(1-4C алкіл), -(1-6C алкіл)N(1-4C алкіл)<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)гетСус<sup>1</sup>, -(1-6C алкіл)гетАг<sup>1</sup>, гетАг<sup>2</sup>, гетСус<sup>2</sup>, -O(1-6C алкіл), -O(3-6C циклоалкіл), або мостиковим 7-членним циклоалкіловим

20 кільцем,  
або NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює 4-6-членне азациклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно обраними з (1-6C)алкілу, -ОН, -CO<sub>2</sub>H і (1-3C алкіл)CO<sub>2</sub>H; і

і X, Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і n є такими, як визначено для формули I.

Посилаючись на замісники в кільці в 5-положенні формули I, де 5-положення визначається

25 наступною структурою:



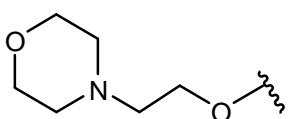
30 в одному варіанті втілення винаходу Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, (1-4C)алкокси, -CF<sub>3</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл) і -O(3-6C дигідроксиалкіл).

В одному варіанті втілення винаходу Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або двома із зазначених замісників. В одному варіанті втілення винаходу Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, (1-4C)алкокси, -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл) і -O(3-6C дигідроксиалкіл). В одному варіанті втілення винаходу Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або двома із зазначених замісників.

В одному варіанті втілення винаходу Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з -F, -Cl, -ОМе, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, морфолінілетокси, морфолінілетилу, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОМе, 2, 3-дигідроксипропокс и 2,2 диметил-1,3-диоксоланілу. В одному варіанті втілення винаходу Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або двома із зазначених замісників.

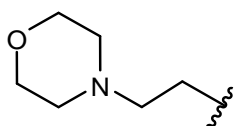
Термін "морфолінілетокси", що використовується у цьому документі, відноситься до морфолінілового кільця, заміщеному в кільцевому атома азоту етокси-групою, і може бути

45 представлений структурою:

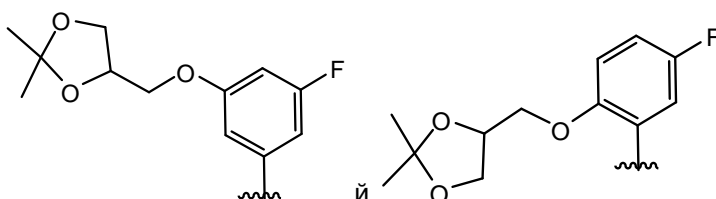


Термін "морфолінілетил", що використовується у цьому документі, відноситься до морфолінілового кільця, заміщеного в кільцевому атома азоту етиловою групою, і може бути

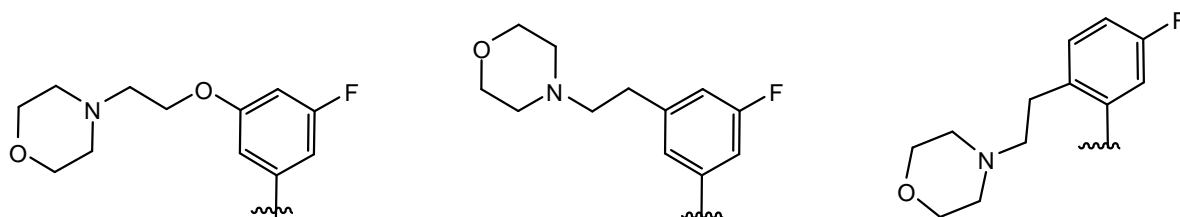
представлений структурою:



- 5 Приклади Y включають феніл, 3-фторфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2-хлор-5-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 2-метокси-5-фторфеніл, 2-трифторметил-5-фторфеніл, 2-дифторметил-5-фторфеніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)феніл, 3-фтор-5-(2-морфолінілетил)феніл, 5-фтор-2-(2-морфолінілетил)феніл, 3-фтор-5-метоксиетоксифеніл, 5-фтор-2-метоксиетоксифеніл, 3-фтор-5-(2,3-дигідроксипропокси)феніл, 2-(2,3-дигідроксипропокси)-5-фторфеніл,



- 15 Терміни "3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)феніл", "3-фтор-5-(2-морфолінілетил)феніл" й "5-фтор-2-(2-морфолінілетил)феніл" можуть бути представлені структурами:



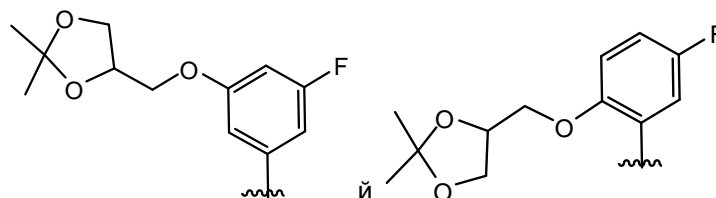
відповідно.

- 20 В одному варіанті втілення винаходу Y є фторфенілом, у деяких випадках заміщеним одним замісником, обраним з -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл) й -O(3-6C дигідроксиалкіл).

- В одному варіанті втілення винаходу Y є фторфенілом, заміщеним одним замісником, обраним з морфолінілетокси, морфолінілетилу, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, 2,3-дигідроксипропокси й 2,2-диметил-1,3-диоксоланілу.

- 25 В одному варіанті втілення винаходу Y обраний із 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)фенілу, 5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)фенілу, 3-фтор-5-метоксиетоксифенілу, 3-фтор-5-(2-морфолінілетил)фенілу, 5-фтор-2-(2-морфолінілетил)фенілу, 3-фтор-5-(2,3-дигідроксипропоксу)фенілу, 2-(2,3-дигідроксипропокси)-5-фторфенілу,

30



- 35 В одному варіанті втілення винаходу Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраних з галогену, (1-4C)алкокси, -CF<sub>3</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup> й -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл).

- 40 В одному варіанті втілення винаходу Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з -F, -Cl, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, морфолінілетокси й -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe. У деяких варіантах втілення винаходу Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або двома із зазначених замісників. Конкретні значення для Y включають феніл, 3-фторфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2-хлор-5-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 2-метокси-5-

фторфеніл, 2-трифторметил-5-фторфеніл, 2-дифторметил-5-фторфеніл, 3-хлор-5-фторфеніл, 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)феніл, 5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)феніл, 3-фтор-5-метоксиетоксифеніл й 5-фтор-2-метоксиетоксифеніл.

В одному варіанті втілення винаходу Y є 5-6-членним гетероарилним кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарилне кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісників, незалежно обраних з галогену,  $-O(1-4C \text{ алкіл})$ ,  $(1-4C) \text{ алкілу}$  й  $NH_2$ . Приклади включають піридилові й тієнілові групи, у деяких випадках заміщені одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $-O(1-4C \text{ алкіл})$ ,  $(1-4C) \text{ алкілу}$  й  $NH_2$ .

У деяких варіантах втілення винаходу Y є піридилом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними із фтору, хлору, метокси, метилу, етилу й аміну.

У деяких варіантах втілення винаходу Y є пірид-2-ілом, пірид-3-ілом, 5-фторпірид-3-ілом, 2-метокси-5-фторпіриди-3-ілом, 2-хлор-5-фторпіриди-3-ілом, 2-метил-5-фторпірид-3-ілом, 2-етил-5-фторпірид-3-ілом або 2-аміно-5-фторпірид-3-ілом.

У деяких варіантах втілення винаходу Y є піридилом, заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $(1-4C) \text{ алкілу}$  й аміно.

У деяких варіантах втілення винаходу Y є піридилом, заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену й  $(1-4C) \text{ алкілу}$ .

У деяких варіантах втілення винаходу Y є піридилом, заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними із фтору, хлору, метилу й етилу.

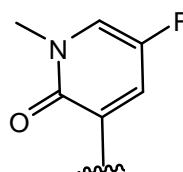
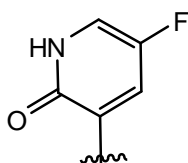
У деяких варіантах втілення винаходу Y є піридилом, заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з F, метилу й етилу.

У деяких варіантах втілення винаходу Y є 5-фторпірид-3-ілом, 2-метил-5-фторпірид-3-ілом або 2-етил-5-фторпірид-3-ілом.

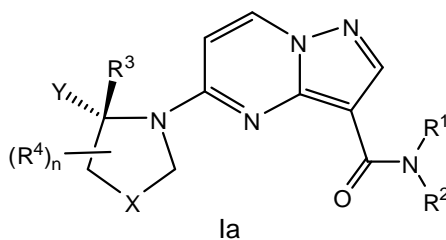
У деяких варіантах втілення винаходу Y є 5-фторпірид-3-ілом.

В одному варіанті втілення винаходу Y є 5-6-членним гетероарилним кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарилне кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $-O(1-4C \text{ алкіл})$  і  $(1-4C) \text{ алкілу}$ . Приклади включають піридилові й тієнілові групи, у деяких випадках заміщені одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $-O(1-4C \text{ алкіл})$  і  $(1-4C) \text{ алкілу}$ , наприклад, одним або більше замісниками, незалежно обраними із фтору, метокси й метилу. Конкретні значення для Y включають пірид-2-іл, пірид-3-іл, 5-фторпірид-3-іл, 2-метокси-5-фторпіриди-3-іл й 2-метил-5-фторпіриди-3-іл.

В одному варіанті втілення винаходу Y є пірид-2-он-3-іловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену й  $(1-4C) \text{ алкілу}$ . Приклади включають пірид-2-он-3-ілові кільця, у деяких випадках заміщені одним або більше замісниками, незалежно обраними із фтору й метилу. У деяких варіантах втілення винаходу пірид-2-он-3-ілове кільце в деяких випадках заміщено одним або двома із зазначених замісників. В одному варіанті втілення винаходу Y є 5-фторпіридин-2(1H)-оном, у деяких випадках заміщеним  $(1-4C) \text{ алкілом}$ , наприклад, метилом. Конкретні значення для Y включають структури:



В одному варіанті втілення винаходу група Y має абсолютну конфігурацію, представлену на фігурі 1a:





де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X$ ,  $Y$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі.

З посиланням на замісник  $R^3$ , в одному варіанті втілення винаходу  $R^3$  є H.

В одному варіанті втілення винаходу  $R^3$  є -(1-4C)алкілом, наприклад, метилом, етилом, пропілом, ізопропілом або бутилом. В одному варіанті втілення винаходу  $R^3$  є метилом.

З посиланням на замісник  $R^4$ , в одному варіанті втілення винаходу  $R^4$  є галогеном. Конкретними прикладами є фтор і хлор.

В одному варіанті втілення винаходу  $R^4$  є -(1-4C)алкілом, таким як метил, етил, пропіл, ізопропіл або бутил. Конкретним прикладом є метил.

В одному варіанті втілення винаходу  $R^4$  є -OH.

В одному варіанті втілення винаходу  $R^4$  є (1-4 C)алкокси, наприклад, -OMe і -OEt.

В одному варіанті втілення винаходу  $R^4$  є -NH<sub>2</sub>.

В одному варіанті втілення винаходу  $R^4$  є -NH(1-4C алкіл), наприклад, -NHMe, -NHEt, -NHPr, -NH*i*Pr або -NHBu. Конкретним прикладом є -NHMe.

В одному варіанті втілення винаходу  $R^4$  є CH<sub>2</sub>OH.

В одному варіанті втілення винаходу кожний  $R^4$  незалежно обраний з -F, -Cl, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub>, -Me, -CH<sub>2</sub>OH і -NHMe.

В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 0, 1, 2 або 3. В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 0, 1 або 2.

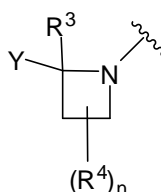
В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 0.

В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 1.

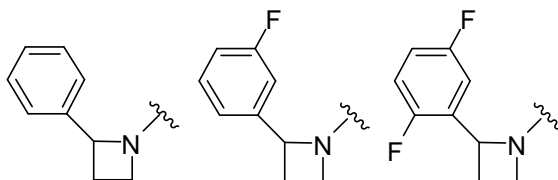
В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 2.

З посиланням на гетероциклічне кільце, прямо приєднане в 5-положенні формули I, у деяких варіантах втілення винаходу  $X$  є нульовим, -CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

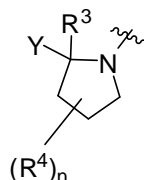
В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є нульовим, так що гетероциклічне кільце в 5-положенні формули I має структуру:



де  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Y$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі. В одному варіанті втілення винаходу  $Y$  є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, (1-4C)алкокси, -CF<sub>3</sub> і -CHF<sub>2</sub>. В одному варіанті втілення винаходу  $Y$  є фенілом, 3-фторфенілом і 2, 5-дифторфенілом. В одному варіанті втілення винаходу  $Y$  є 5-6-членним гетероарилловим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероариллове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісників, незалежно обраних з галогену, -O(1-4C алкіл) і (1-4C)алкілу, наприклад, одним або більше атомів галогену. В одному варіанті втілення винаходу  $Y$  є піридиллом. В одному варіанті втілення винаходу  $R^3$  є воднем. В іншому варіанті втілення винаходу  $R^3$  є метилом. В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 0. Конкретні приклади кільця в 5-положенні формули I, коли  $X$  є нульовим, включають структури:

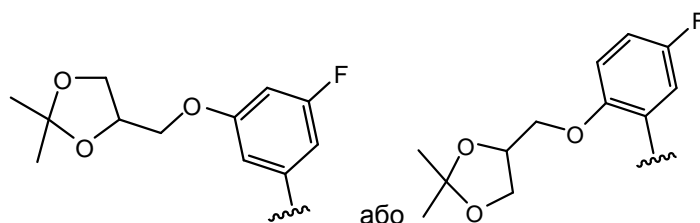


В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є CH<sub>2</sub>, так що гетероциклічне кільце в 5-положенні формули I має структуру:



де  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Y$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі. В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є  $CH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі, а  $Y$  є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OMe$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ , морфолінілетокси, морфолінілетилу,  $-OCH_2CH_2OMe$ , 2, 3-дигідроксипропоксиди й 2,2-диметил-1,3-диоксоланілу.

В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є  $CH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі, а  $Y$  є фенілом, 3-фторфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2-хлор-5-фторфенілом, 2-метоксифенілом, 2-метокси-5-фторфенілом, 2-трифторметил-5-фторфенілом, 2-дифторметил-5-фторфенілом, 3-хлор-5-фторфенілом, 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)фенілом, 3-фтор-5-(2-морфолінілетил)фенілом, 5-фтор-2-(2-морфолінілетил)фенілом, 3-фтор-5-метоксиетоксифенілом, 5-фтор-2-метоксиетоксифенілом, 3-фтор-5-(2,3-дигідроксипропоксиди)фенілом, 2-(2,3-дигідроксипропоксиди)-5-фторфенілом,



В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є  $CH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі, а  $Y$  є фторфенілом, заміщеним одним замісником, обраним з морфолінілетокси,  $-OCH_2CH_2OMe$ , 2,3-дигідроксипропоксиди й 2,2-диметил-1,3-диоксоланілу.

В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є  $CH_2$ ,  $Y$  і  $R^4$  є такими, як визначено в цьому документі, а  $R^3$  є воднем. В іншому варіанті втілення винаходу  $X$  є  $CH_2$ ,  $Y$  і  $R^4$  є такими, як визначено в цьому документі, а  $R^3$  є метилом. В одному варіанті втілення винаходу кожний  $R^4$  незалежно обраний з  $F$ ,  $Cl$ ,  $Me$ ,  $OH$ ,  $OMe$ ,  $-NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $CH_2OH$ ,  $CHF_2$  і  $CF_3$ . В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 0. В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 1. В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 2.

В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є  $CH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі, а  $Y$  є 5-6-членним гетероарилловим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з  $N$  і  $S$ , де зазначене гетероариллове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $-O(1-4C)$  алкілу,  $(1-4C)$  алкілу й  $NH_2$ .

В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є  $CH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі, а  $Y$  є піридин-2-ілом, піридин-3-ілом, 5-фторпіридин-3-ілом, 2-хлор-5-фторпіридин-3-ілом, 2-метил-5-фторпіридин-3-ілом або 2-етил-5-фторпіридин-3-ілом. В одному варіанті втілення винаходу  $R^3$  є воднем. В іншому варіанті втілення винаходу  $R^3$  є метилом. В одному варіанті втілення винаходу кожний  $R^4$  незалежно обраний з  $F$ ,  $Cl$ ,  $Me$ ,  $OH$ ,  $OMe$ ,  $-NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $CH_2OH$ ,  $CHF_2$  і  $CF_3$ . В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 0. В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 1. В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 2.

В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є  $CH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі, а  $Y$  є піридилом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену й  $(1-4C)$  алкілу.

В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є  $CH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі, а  $Y$  є піридилом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними із фтору, метилу й етилу.

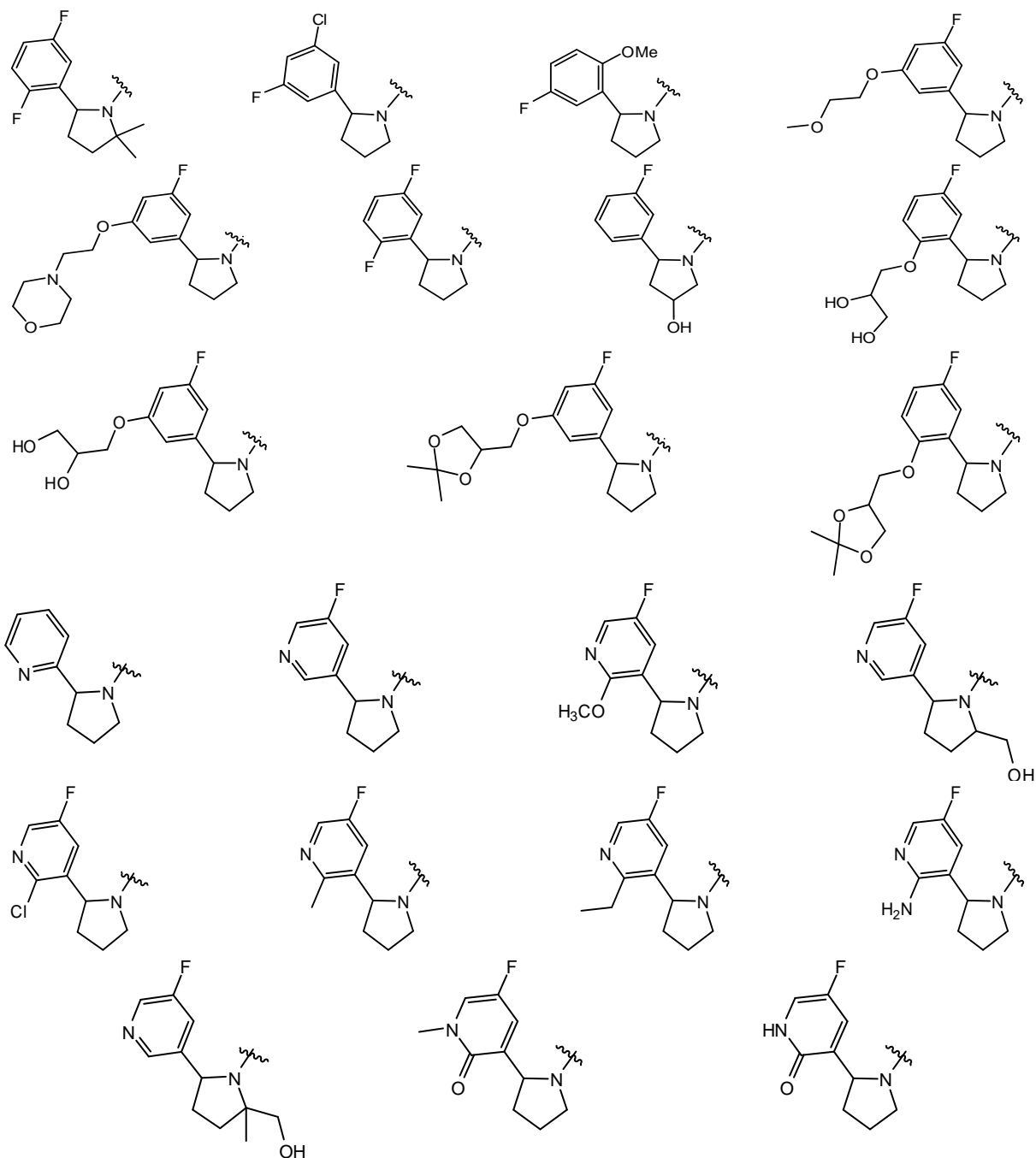
В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є  $CH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі, а  $Y$  є 5-фторпіридин-3-ілом, 2-метил-5-фторпіридин-3-ілом або 2-етил-5-фторпіридин-3-ілом. В одному варіанті втілення винаходу  $R^3$  є воднем.

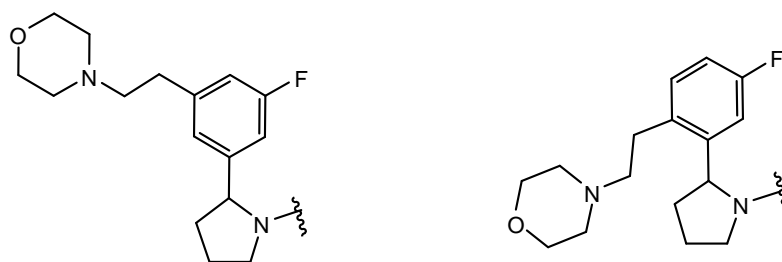
В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є  $CH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі, а  $Y$  є піридин-2-он-3-іловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену й  $(1-4C)$  алкілу.

В одному варіанті втілення винаходу  $X \in CH_2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі, а  $Y$  є пірид-2-он-3-іловим кільцем, у деяких випадках заміщеним однією або більше груп, обраних з метилу й фтору. В одному варіанті втілення винаходу  $Y$  є 5-фторпіридин-2(1H)-оном, у деяких випадках заміщеним метилом. В одному варіанті втілення винаходу  $R^3$  є воднем.

В іншому варіанті втілення винаходу  $R^3$  є метилом. В одному варіанті втілення винаходу кожний  $R^4$  незалежно обраний з F, Cl, Me, OH, OMe,  $-NH_2$ , NMe,  $CH_2OH$ ,  $CHF_2$  і  $CF_3$ . В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 0. В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 1. В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 2.

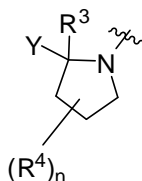
В одному варіанті втілення винаходу кільце в 5-положенні формули I, якщо  $X \in CH_2$ , включає структури:





В одному варіанті втілення винаходу X є CH<sub>2</sub>, так що гетероциклічне кільце в 5-положенні формули I має структуру:

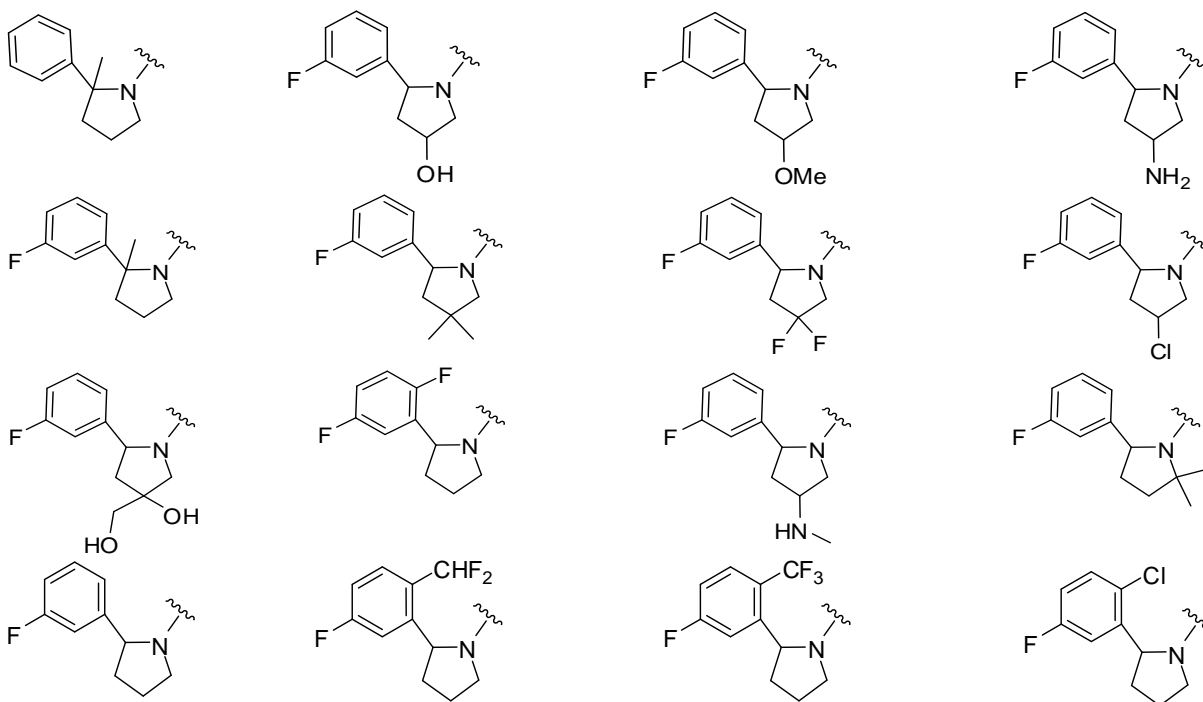
5

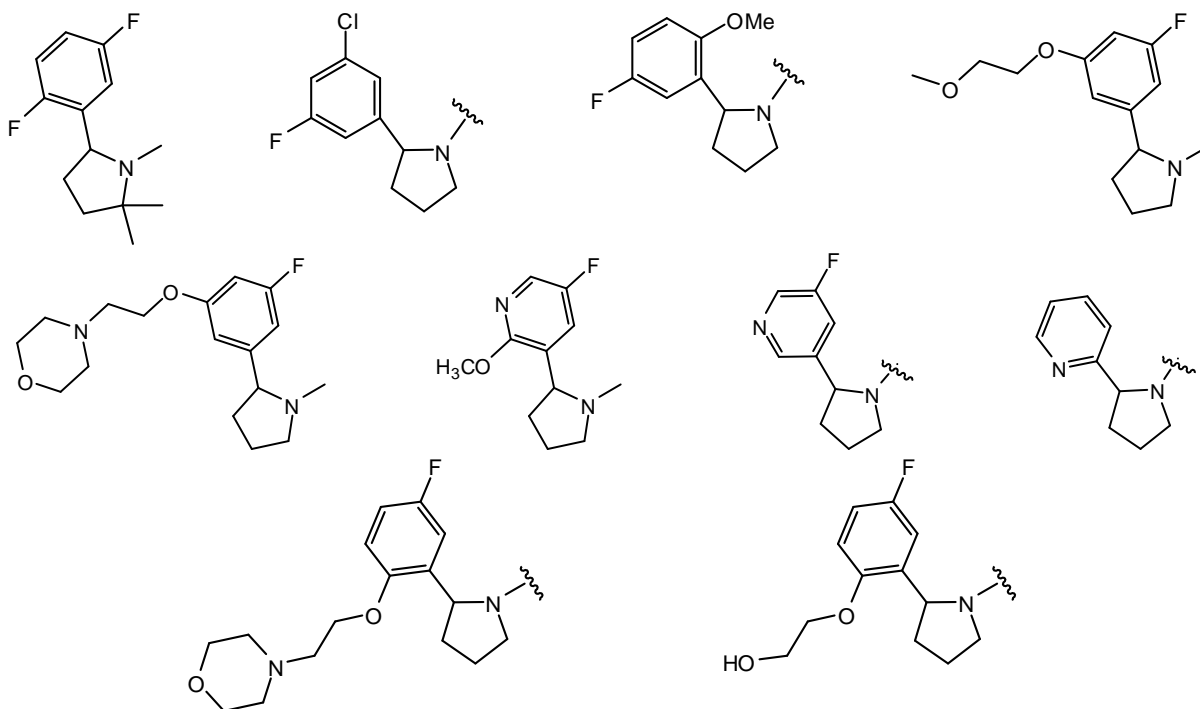


де R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y і n є такими, як визначено в цьому документі. В одному варіанті втілення винаходу Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісників, незалежно обраних з галогену, (1-4C)алкокси, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup> або -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл). В одному варіанті втілення винаходу Y є фенілом, 3-фторфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2-дифторметил-5-фторфенілом, 2-трифторметил-5-фторфенілом, 2-хлор-5-фторфенілом, 3-хлор-5-фторфенілом, 2-метокси-5-фторфенілом, 3-фтор-5-метоксиетоксифенілом, 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)фенілом, 5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)фенілом або 5-фтор-2-метоксиетоксифенілом. В одному варіанті втілення винаходу Y є 5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарилінове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, -O(1-4C алкіл) і (1-4C)алкілу. В одному варіанті втілення винаходу R<sup>3</sup> є воднем. В іншому варіанті втілення винаходу R<sup>3</sup> є метилом. В одному варіанті втілення винаходу кожний R<sup>4</sup> незалежно обраний з F, Cl, Me, OH, OMe, -NH<sub>2</sub>, NHMe, CH<sub>2</sub>OH, CHF<sub>2</sub> і CF<sub>3</sub>. В одному варіанті втілення винаходу Y є пірид-2-ілом, 5-фторпірид-3-ілом або 2-метокси-5-фторпіриди-3-ілом. В одному варіанті втілення винаходу n дорівнює 0, 1 або 2.

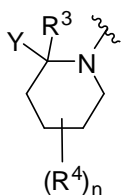
Конкретні приклади кільця в 5-положенні формули I, якщо X є CH<sub>2</sub>, включають структури:

25





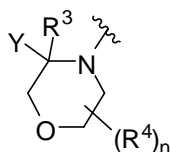
- 5 В одному варіанті втілення винаходу X є  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , так що гетероциклічне кільце в 5-положенні формули I має структуру:



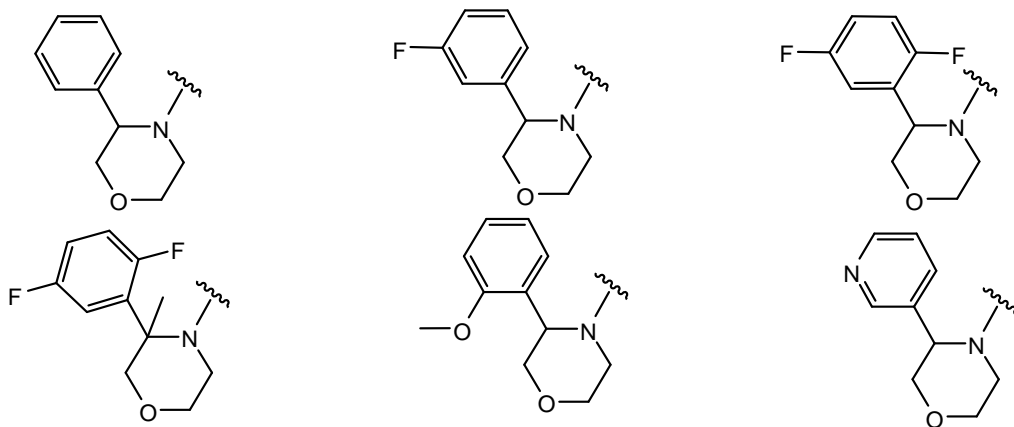
- 10 де  $R^3$ ,  $R^4$ , Y і n є такими, як визначено в цьому документі. В одному варіанті втілення винаходу Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, (1-4C)алкокси,  $-\text{CF}_3$  і  $-\text{CHF}_2$ . В одному варіанті втілення винаходу Y є фенілом або 3-фторфенілом. В одному варіанті втілення винаходу Y є 5-6-членним гетероариловим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене
- 15 гетероарилове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $-\text{O}(1-4\text{C алкіл})$  і (1-4C)алкілу. В одному варіанті втілення винаходу Y є піридилом, у деяких випадках заміщеним одним або більше атомами F. В одному варіанті втілення винаходу  $R^3$  є воднем. В іншому варіанті  $R^3$  є метилом. В одному варіанті втілення винаходу n дорівнює 0, 1 або 2. В одному варіанті втілення винаходу n дорівнює 0. Конкретні
- 20 приклади кільця в 5-положенні формули I, якщо X є  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , включають структури:



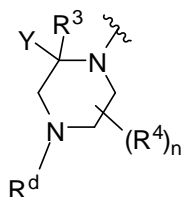
- 25 В одному варіанті втілення винаходу X є  $-\text{CH}_2\text{O}-$ . В одному варіанті втілення винаходу гетероциклічне кільце в 5-положенні формули I має структуру:



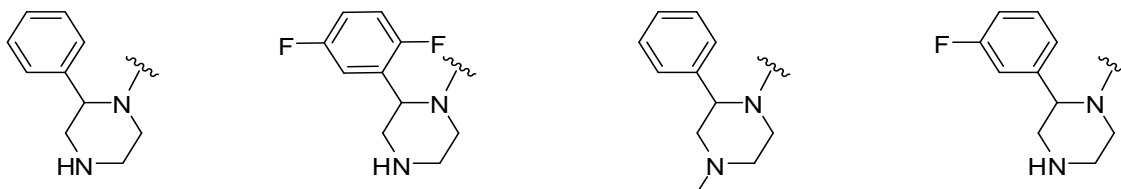
- де  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Y$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі. В одному варіанті втілення винаходу втілення винаходу  $Y$  є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, (1-4C)алкокси,  $-CF_3$  і  $-CHF_2$ . В одному варіанті втілення винаходу  $Y$  є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з  $-F$  і  $-(1-4C)$ алкокси. В одному варіанті втілення винаходу  $Y$  є фенілом, 3-фторфенілом, 2, 5-дифторфенілом або 2-метоксифенілом. В одному варіанті втілення винаходу  $Y$  є 5-6-членним гетероарилловим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероариллове кільце необов'язково заміщене одним або більше замісників, незалежно обраних з галогену,  $-O(1-4C)$  алкіл) і (1-4C)алкілу, наприклад, одним або більше атомів галогену. В одному варіанті втілення винаходу  $Y$  є пірид-3-ілом. В одному варіанті  $R^3$  є воднем. В іншому варіанті втілення винаходу  $R^3$  є метилом. В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 0, 1 або 2. Конкретні приклади кільця в 5-положенні формули I, якщо  $X$  є  $-CH_2O-$ , включають структури:



- В одному варіанті втілення винаходу  $X$  є  $-CH_2NR^d$ . В одному варіанті втілення винаходу гетероциклічне кільце в 5-положенні формули I має структуру:

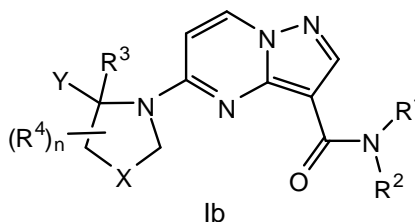


- де  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Y$ ,  $R^d$  і  $n$  є такими, як визначено в цьому документі. В одному варіанті втілення винаходу  $R^d$  є H. В одному варіанті втілення винаходу  $R^d$  є  $-(1-4C)$  алкіл), наприклад, метилом, етилом, пропілом, ізопропілом або бутилом. Конкретним прикладом є метил. В одному варіанті втілення винаходу  $Y$  є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, (1-4C)алкокси,  $-CF_3$  і  $-CHF_2$ . В одному варіанті втілення винаходу  $Y$  є 5-6-членним гетероарилловим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероариллове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $-O(1-4C)$  алкіл) і (1-4C)алкілу. В одному варіанті втілення винаходу  $Y$  є піридиллом, у деяких випадках заміщеним одним або більше атомами F. В одному варіанті втілення винаходу  $n$  дорівнює 0. Конкретні приклади кільця в 5-положенні формули I, якщо  $X$  є  $-CH_2NR^d$ , включають структури:



Варто розуміти, що деякі сполуки, згідно із даним винаходу, можуть містити один або більше центрів асиметрії, і тому можуть бути отримані й виділені у вигляді суміші ізомерів, такий як рацемічна або діастереомерна суміш, або у вигляді енантіомірно або діастереомерно чистої форми.

Сполуки формули I включають також сполуки формули Ib



і їх солі, де:

$R^1$  є H;

$R^2$  є H, (1-6C)алкілом, (1-6C)фторалкілом, -(1-6C)гідроксиалкілом або -(2-6C)дигідроксиалкілом;

Y є (i) фенолом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, -(1-4C)алкокси,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{O}(1-4\text{C алкіл})\text{гетСус}^3$  і  $-\text{O}(1-4\text{C алкіл})\text{O}(1-3\text{C алкіл})$ , або (ii) 6-членним гетероариліновим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарилінове кільце у деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $-\text{O}(1-4\text{C алкіл})$  і (1-4C)алкілу;

гетСус<sup>3</sup> є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно обраних з N і O;

X є  $\text{CH}_2$  або  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ;

$R^3$  є H;

кожний з  $R^4$  незалежно обраний з галогену, -(1-4C)алкілу, -OH, -(1-4C)алкокси,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(1-4\text{C алкіл})$  і  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ; і

n дорівнює 0, 1 або 2.

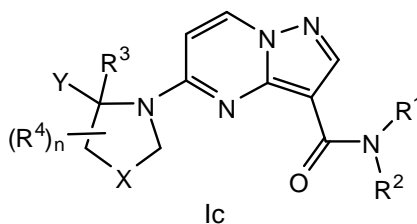
У деяких варіантах формули Ib,  $R^2$  є H, (1-6C)алкілом, -(1-6C)гідроксиалкілом або -(2-6C)дигідроксиалкілом; Y є фенолом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісників, незалежно обраних з -F, -Cl, -OMe,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ , морфолінілетокси й  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ; X є  $\text{CH}_2$  і n дорівнює 0.

У деяких варіантах формули Ib,  $R^2$  є H, метилом, етилом, ізопропілом, трет-бутилом,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , або  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ; Y є 3-фторфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2-хлор-5-фторфенілом, 2-метоксифенілом, 2-метокси-5-фторфенілом, 2-трифторметил-5-фторфенілом, 2-дифторметил-5-фторфенілом, 3-хлор-5-фторфенілом, 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)фенілом, 5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)фенілом, 3-фтор-5-метоксиетоксифенілом або 5-фтор-2-метоксиетоксифенілом; X є  $\text{CH}_2$ ; і n дорівнює 0.

У деяких варіантах формули Ib,  $R^2$  є H, (1-6C)алкілом, -(1-6C)гідроксиалкілом або -(2-6C)гідроксиалкілом; Y є піридилом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраних з F, OMe і Me; X є  $\text{CH}_2$ ; і n дорівнює 0.

У деяких варіантах формули Ib,  $R^2$  є H, метилом, етилом, ізопропілом, трет-бутилом,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  або  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ; Y є пірид-2-ілом, пірид-3-ілом, 5-фторпірид-3-ілом, 2-метокси-5-фторпіриди-3-ілом або 2-метил-5-фторпіриди-3-ілом; X є  $\text{CH}_2$ ; і n дорівнює 0.

Сполуки формули I також включають сполуки формули Ic,



і їх солі, де:

NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює 4-6-членне азіациклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно обраними з (1-6C)алкілу, OH, CO<sub>2</sub>H і (1-3C алкіл)CO<sub>2</sub>H;

X є CH<sub>2</sub> або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

Y є (i) фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, (1-4C)алкокси, -CF<sub>3</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup> і -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл), або (ii) 5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарилінове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, -O(1-4C алкіл) і (1-4C)алкілу;

гетСус<sup>3</sup> є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно обраних з N і O;

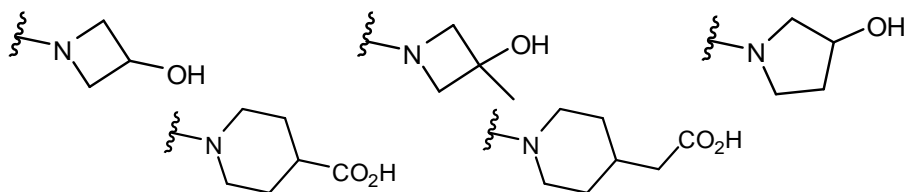
R<sup>3</sup> є H;

кожний з R<sup>4</sup> незалежно обраний з галогену, -(1-4C)алкілу, -OH, -(1-4C)алкокси, -NH<sub>2</sub>, -NH(1-4C алкіл) і -CH<sub>2</sub>OH; і

n дорівнює 0, 1 або 2.

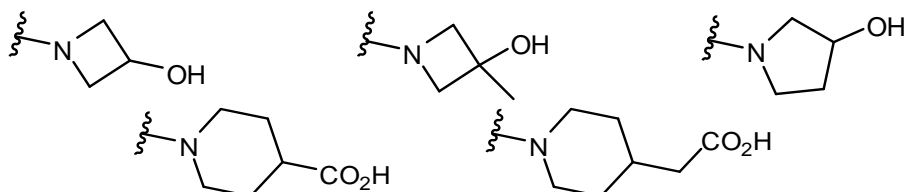
У деяких варіантах формули Ic, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює 4-6-членне азіациклічне кільце, у деяких випадках заміщене однією або двома групами, незалежно обраними з метилу, OH, C(=O)OH або CH<sub>2</sub>COOH; Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з -F, -Cl, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, морфолінілетокси й -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe; X є CH<sub>2</sub>; і n дорівнює 0.

У деяких варіантах формули Ic, Y є фенілом, 3-фторфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2-хлор-5-фторфенілом, 2-метоксифенілом, 2-метокси-5-фторфенілом, 2-трифторметил-5-фторфенілом, 2-дифторметил-5-фторфенілом, 3-хлор-5-фторфенілом, 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)фенілом, 5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)фенілом, 3-фтор-5-метоксиетоксифенілом або 5-фтор-2-метоксиетоксифенілом; X є CH<sub>2</sub>; n дорівнює 0; і NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює 4-6-членне азіациклічне кільце, обране з однієї з наступних структур:



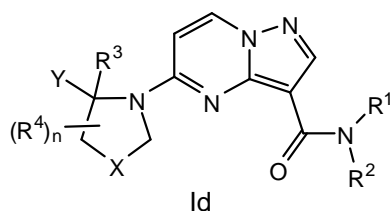
У деяких варіантах формули Ic, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює 4-6-членне азіациклічне кільце, у деяких випадках заміщене однією або двома групами, незалежно обраними з метилу, OH, C(=O)OH або CH<sub>2</sub>COOH; Y є піриділом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з F, OMe і Me; X є CH<sub>2</sub>; і n дорівнює 0.

У деяких варіантах формули Ic, Y є пірид-2-ілом, пірид-3-ілом, 5-фторпірид-3-ілом, 2-метокси-5-фторпіриди-3-ілом або 2-метил-5-фторпіриди-3-ілом; X є CH<sub>2</sub>; n дорівнює 0; і NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює азіациклічне кільце, обране з однієї з наступних структур:



Сполуки формули I також включають сполуки формули Id:





і їх солі, де:

$R^1 \in H$ ;

$R^2 \in \text{Сус}^1$  або мостиковим 7-членним циклоалкіловим кільцем, де  $\text{Сус}^1 \in$  3-6-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з  $-(1-4\text{C алкіл})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$  і  $-(1-4\text{C алкіл})\text{OH}$ ;

$Y \in$  (i) фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісників, незалежно обраних з галогену,  $-(1-4\text{C})\text{алкокси}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{O}(1-4\text{C алкіл})\text{гетСус}^3$  і  $-\text{O}(1-4\text{C алкіл})\text{O}(1-3\text{C алкіл})$ , або (ii) 5-6-членним гетероарилловим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероариллове кільце у деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $-\text{O}(1-4\text{C алкіл})$  і  $(1-4\text{C})\text{алкілу}$ ;

$\text{гетСус}^3 \in$  5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно обраних з N і O;

$X \in \text{CH}_2$  або  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ;

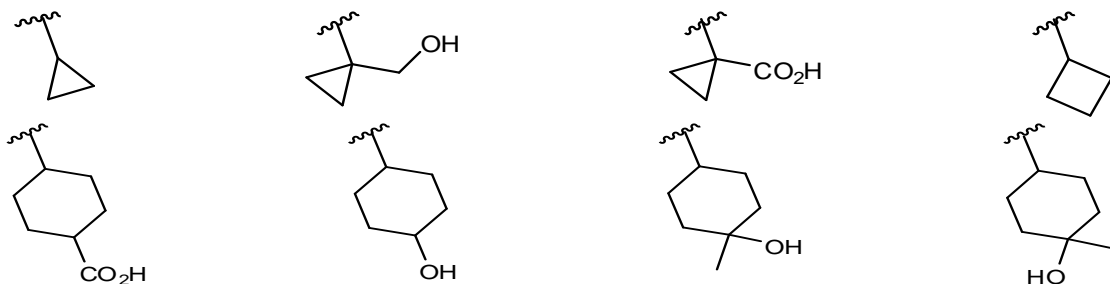
$R^3 \in H$ ;

кожний з  $R^4$  незалежно обраний з галогену,  $-(1-4\text{C})\text{алкілу}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-(1-4\text{C})\text{алкокси}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(1-4\text{C алкіл})$  і  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ; і

$n$  дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах формули Id,  $R^2 \in \text{Сус}^1$ , що у деяких випадках заміщений одним або більше замісниками, незалежно обраними з метилу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  і  $-\text{CO}_2\text{H}$ ;  $Y \in$  фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісників, незалежно обраних з  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ , морфолінілетокси й  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ;  $X \in \text{CH}_2$ ; і  $n$  дорівнює 0.

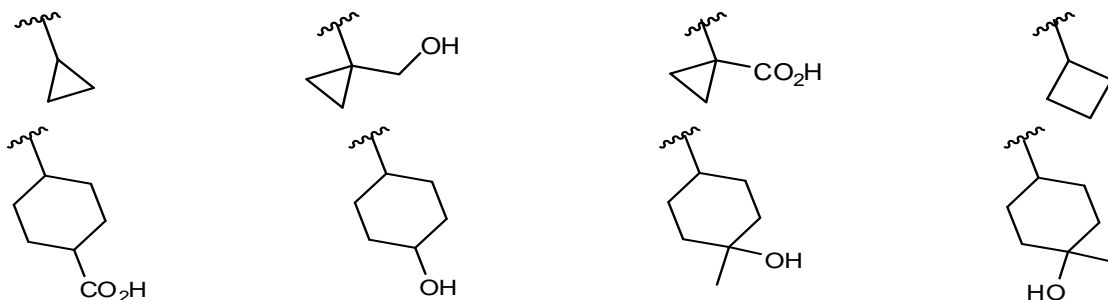
У деяких варіантах формули Id,  $Y \in$  фенілом, 3-фторфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2-хлор-5-фторфенілом, 2-метоксифенілом, 2-метокси-5-фторфенілом, 2-трифторметил-5-фторфенілом, 2-дифторметил-5-фторфенілом, 3-хлор-5-фторфенілом, 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)фенілом, 5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)фенілом, 3-фтор-5-метоксиетоксифенілом або 5-фтор-2-метоксиетоксифенілом;  $X \in \text{CH}_2$ ;  $n$  дорівнює 0; і  $R^2$  обраний зі структур:



У деяких варіантах формули Id,  $R^2 \in$  циклопропілом, у деяких випадках заміщеним одним або двома замісниками, незалежно обраними з метилу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  і  $-\text{CO}_2\text{H}$ ;  $Y \in$  фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ , морфолінілетокси й  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ;  $X \in \text{CH}_2$ ; і  $n$  дорівнює 0.

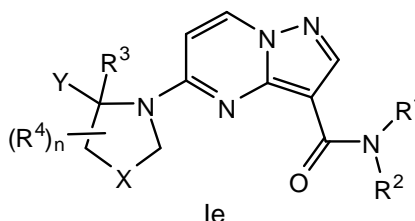
У деяких варіантах формули Id,  $R^2 \in \text{Сус}^1$ , що у деяких випадках заміщений одним або більше замісниками, незалежно обраними з метилу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  і  $-\text{CO}_2\text{H}$ ;  $Y \in$  піридиллом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з F, OMe і Me;  $X \in \text{CH}_2$ ; і  $n$  дорівнює 0.

У деяких варіантах формули Id,  $Y \in$  пірид-2-ілом, пірид-3-ілом, 5-фторпірид-3-ілом, 2-метокси-5-фторпіриди-3-ілом або 2-метил-5-фторпіриди-3-ілом;  $X \in \text{CH}_2$ ;  $n$  дорівнює 0; і  $R^2$  обраний зі структур:



Сполуки формули I також включають сполуки формули Ie

5



і їх солі, де:

10

R<sup>1</sup> є H;

R<sup>2</sup> є -(1-6C алкіл)CN, -(1-6C алкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкіл), -(1-6C алкіл)NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NH(1-4C алкіл) або -(1-6C алкіл)N(1-4C алкіл)<sub>2</sub>;

15

Y є (i) фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, (1-4C)алкокси, -CF<sub>3</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup> і -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл), або (ii) 5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарилінове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену й -O(1-4C алкіл);

гетСус<sup>3</sup> є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно обраних з N і O;

20

X є CH<sub>2</sub> або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> є H;

кожний з R<sup>4</sup> незалежно обраний з галогену, -(1-4C)алкілу, -OH, -(1-4C)алкокси, -NH<sub>2</sub>, -NH(1-4C алкіл) і -CH<sub>2</sub>OH; і

n дорівнює 0, 1 або 2.

25

У деяких варіантах формули Ie, Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, (1-4C)алкокси, -CF<sub>3</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup> і -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл); X є CH<sub>2</sub>; і n дорівнює 0.

30

У деяких варіантах формули Ie, Y є фенілом, 3-фторфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2-хлор-5-фторфенілом, 2-метоксифенілом, 2-метокси-5-фторфенілом, 2-триформетил-5-фторфенілом, 2-диформетил-5-фторфенілом, 3-хлор-5-фторфенілом, 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)фенілом, 5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)фенілом, 3-фтор-5-метоксиетоксифенілом або 5-фтор-2-метоксиетоксифенілом; X є CH<sub>2</sub>; і n дорівнює 0.

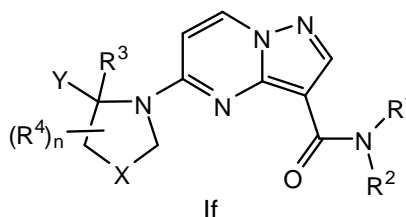
У деяких варіантах формули Ie, Y є 5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарилінове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену й -O(1-4C алкіл); X є CH<sub>2</sub>; і n дорівнює 0.

35

У деяких варіантах формули Ie, Y є пірид-2-ілом, пірид-3-ілом, 5-фторпірид-3-ілом, 2-метокси-5-фторпіриди-3-ілом або 2-метил-5-фторпіриди-3-ілом; X є CH<sub>2</sub>; n дорівнює 0.

Сполуки формули I також включають сполуки формули If

40



і їх солі, де:

$R^1 \in H$ ;

$R^2 \in -(1-6C \text{ алкіл})\text{гетСус}^1$ ,  $-(1-6C \text{ алкіл})\text{гетAr}^1$ ,  $\text{гетAr}^2$  або  $\text{гетСус}^2$ ;

5  $\text{гетСус}^1$  є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно обраних з N і O, де  $\text{гетСус}^1$  необов'язково заміщений оксо-групою;

$\text{гетСус}^2$  є 6-членним вуглець-зв'язаним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 гетероатоми, незалежно обраних з N і O, де  $\text{гетСус}^2$  є в деяких випадках заміщеним F,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  або  $\text{SO}_2(1-3C \text{ алкіл})$ ;

10  $\text{гетAr}^1$  є 5-членним гетероариліновим кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно обраних з N і O, і в деяких випадках заміщеним  $(1-4C)$ алкілом;

$\text{гетAr}^2$  є 5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має 1-2 кільцевих атоми азоту, і в деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з  $(1-4C)$ алкілу;

15  $Y \in (i)$  фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $(1-4C)$ алкокси,  $-\text{CF}_3-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{O}(1-4C \text{ алкіл})\text{гетСус}^3$  і  $-\text{O}(1-4C \text{ алкіл})\text{O}(1-3C \text{ алкіл})$ , або  $(ii)$  5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарилінове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену й  $-\text{O}(1-4C \text{ алкіл})$ ;

$X \in \text{CH}_2$  або  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ;

$R^3 \in H$ ;

20 кожний з  $R^4$  незалежно обраний з галогену,  $-(1-4C)$  алкілу,  $-\text{OH}$ ,  $-(1-4C)$ алкокси,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(1-4C \text{ алкіл})$  і  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ; і

$n$  дорівнює 0, 1 або 2.

25 У деяких варіантах формули If,  $R^2 \in -(1-6C \text{ алкіл})\text{гетAr}^1$  або  $\text{гетAr}^2$ ;  $Y \in (i)$  фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $(1-4C)$ алкокси,  $-\text{CF}_3-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{O}(1-4C \text{ алкіл})\text{гетСус}^3$  і  $-\text{O}(1-4C \text{ алкіл})\text{O}(1-3C \text{ алкіл})$ ;  $X \in \text{CH}_2$ ; і  $n$  дорівнює 0.

30 У деяких варіантах формули If,  $R^2 \in -(1-6C \text{ алкіл})\text{гетAr}^1$  або  $\text{гетAr}^2$ ;  $\text{гетAr}^1$  є фураніловим, піразоліловим або імідазоліловим кільцем, у деяких випадках заміщеним  $-(1-4C \text{ алкіл})$ ;  $\text{гетAr}^2$  є піридиліновим або піразоловим кільцем, у деяких випадках заміщеним однієї або більше метиловими групами;  $Y \in$  фенілом, 3-фторфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2-метоксифенілом, 2-хлор-5-фторфенілом, 2-метокси-5-фторфенілом, 2-трифторметил-5-фторфенілом, 2-дифторметил-5-фторфенілом, 3-хлор-5-фторфенілом, 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси) фенілом, 5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)фенілом, 3-фтор-5-метоксиетоксифенілом або 5-фтор-2-метоксиетоксифенілом;  $X \in \text{CH}_2$ ; і  $n$  дорівнює 0.

35 У деяких варіантах формули If,  $R^2 \in -(1-6C \text{ алкіл})\text{гетAr}^1$  або  $\text{гетAr}^2$ ;  $Y \in$  5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарилінове кільце в деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену й  $-\text{O}(1-4C \text{ алкіл})$ ;  $X \in \text{CH}_2$ ; і  $n$  дорівнює 0.

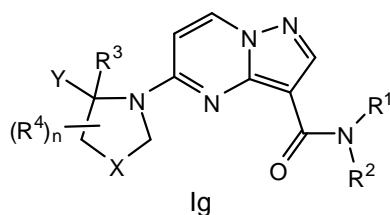
40 У деяких варіантах формули If,  $R^2 \in -(1-6C \text{ алкіл})\text{гетAr}^1$  або  $\text{гетAr}^2$ ;  $\text{гетAr}^1$  є фураніловим, піразоліловим або імідазоліловим кільцем, у деяких випадках заміщеним  $-(1-4C \text{ алкіл})$ ;  $\text{гетAr}^2$  є піридиліновим або піразоловим кільцем, у деяких випадках заміщеним однієї або більше метиловими групами;  $Y \in$  пірид-2-ілом, пірид-3-ілом, 5-фторпірид-3-ілом, 2-метокси-5-фторпіриди-3-ілом або 2-метил-5-фторпіриди-3-ілом;  $X \in \text{CH}_2$ ; і  $n$  дорівнює 0.

45 У деяких варіантах формули If,  $R^2 \in -(1-6C \text{ алкіл})\text{гетСус}^1$  або  $\text{гетСус}^2$ ;  $Y \in (i)$  фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену,  $(1-4C)$ алкокси,  $-\text{CF}_3-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{O}(1-4C \text{ алкіл})\text{гетСус}^3$  і  $-\text{O}(1-4C \text{ алкіл})\text{O}(1-3C \text{ алкіл})$ ;  $X \in \text{CH}_2$ ; і  $n$  дорівнює 0.

50 У деяких варіантах формули If,  $R^2 \in -(1-6C \text{ алкіл})\text{гетСус}^1$  або  $\text{гетСус}^2$ ;  $\text{гетСус}^1$  є морфолініловим або імідазолідин-2-оновим кільцем;  $\text{гетСус}^2$  є піперидиніловим або тетрагідропіраніловим кільцем, необов'язково заміщеним F,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  або  $\text{SO}_2(1-3C \text{ алкіл})$ ;  $Y \in$  фенілом, 3,3-фторфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2-хлор-5-фторфенілом, 2-метоксифенілом, 2-метокси-5-фторфенілом, 2-трифторметил-5-фторфенілом, 2-дифторметил-5-фторфенілом, 3-хлор-5-фторфенілом, 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)фенілом, 5-фтор-2-(2-морфоліноетокси) фенілом, 3-фтор-5-метоксиетоксифенілом або 5-фтор-2-метоксиетоксифенілом;  $X \in \text{CH}_2$ ; і  $n$  дорівнює 0.

55 У деяких варіантах формули If,  $R^2 \in \text{гетСус}^2$ ;  $\text{гетСус}^2$  є піперидиніловим або тетрагідропіраніловим кільцем, у деяких випадках заміщеним F,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  або  $\text{SO}_2(1-3C \text{ алкіл})$ ;  $Y \in$  пірид-2-ілом, пірид-3-ілом, 5-фторпірид-3-ілом, 2-метокси-5-фторпіриди-3-ілом або 2-метил-5-фторпіриди-3-ілом;  $X \in \text{CH}_2$ ; і  $n$  дорівнює 0.

60 Сполуки формули I включають також сполуки формули Ig



і їх солі, де:

$R^1$  є H;

$R^2$  є -O(1-6C алкіл) або -O(3-6C циклоалкіл);

Y є (i) фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, -(1-4C)алкокси, -CF<sub>3</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup> і -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл), або (ii) 5-6-членним гетероарилловим кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероариллове кільце у деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з галогену, -O(1-4C алкіл) і (1-4C)алкілу;

гетСус<sup>3</sup> є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно обраних з N і O;

X є CH<sub>2</sub> або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

$R^3$  є H;

кожний з  $R^4$  незалежно обраний з галогену, -(1-4C)алкілу, -ОН, -(1-4C)алкокси, -NH<sub>2</sub>, -NH(1-4C алкіл) і -CH<sub>2</sub>ОН; і

n дорівнює 0, 1 або 2.

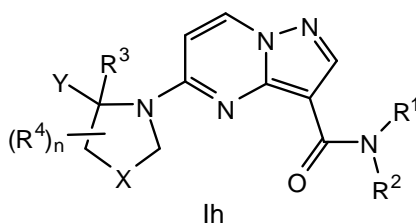
У деяких варіантах формули Ig,  $R^2$  є -O(1-6C алкіл), -O(3-6C циклоалкіл); Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з -F, -Cl, -OMe, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, морфолінілетокси й -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe; X є CH<sub>2</sub> і n дорівнює 0.

У деяких варіантах формули Ig,  $R^2$  є OMe, OEt або циклопропокси; Y є фенілом, 3-фторфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2-хлор-5-фторфенілом, 2-метоксифенілом, 2-метокси-5-фторфенілом, 2-трифторметил-5-фторфенілом, 2-дифторметил-5-фторфенілом, 3-хлор-5-фторфенілом, 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)фенілом, 5-фтор-2-(2-морфоліноетокси) фенілом, 3-фтор-5-метоксиетоксифенілом або 5-фтор-2-метоксиетоксифенілом; X є CH<sub>2</sub>; і n дорівнює 0.

У деяких варіантах формули Ig,  $R^2$  є -O(1-6C алкіл), -O(3-6C циклоалкіл); Y є піридиллом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з F, OMe і Me; X є CH<sub>2</sub>; і n дорівнює 0.

У деяких варіантах формули Ig,  $R^2$  є OMe, OEt або циклопропокси; Y є пірид-2-ілом, пірид-3-ілом, 5-фторпірид-3-ілом, 2-метокси-5-фторпіриди-3-ілом або 2-метил-5-фторпіриди-3-ілом; X є CH<sub>2</sub>; і n дорівнює 0.

Сполуки формули I включають також сполуки формули Ih



і їх солі, де:

$R^1$  є H або -(1-6C алкіл);

$R^2$  є H, (1-6C)алкілом, -(1-6C)фторалкілом, -(1-6C)гідроксиалкілом, -(2-6C)дигідроксиалкілом, -(1-6C алкіл)CN, -(1-6C алкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкіл), -(1-6C алкіл)NH<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)NH(1-4C алкіл), -(1-6C алкіл)N(1-4C алкіл)<sub>2</sub>, -(1-6C алкіл)гетСус<sup>1</sup>, -(1-6C алкіл)гетАг<sup>1</sup>, гетАг<sup>2</sup>, гетСус<sup>2</sup>, -O(1-6C алкіл), -O(3-6C циклоалкіл) або Сус<sup>1</sup>;

або NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює 4-6-членне азициклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісників, незалежно обраних з (1-6C)алкілу, -ОН, -CO<sub>2</sub>H і (1-3C алкіл)CO<sub>2</sub>H;

Сус<sup>1</sup> є 3, 4 або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з -(1-4C алкіл), -ОН, -OMe, -CO<sub>2</sub>H і -(1-4C алкіл)ОН;

гетСус<sup>1</sup> є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно обраних з N і O, де гетСус<sup>1</sup> у деяких випадках заміщений оксо-групою;

гетСус<sup>2</sup> є 6-членним вуглець-зв'язаним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 гетероатомів,

незалежно обраних з N і O, де  $\text{гетСус}^2$  є в деяких випадках заміщеним F,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  або  $\text{SO}_2(1\text{-}3\text{C алкіл})$ ;

$\text{гетAr}^1$  є 5-членним гетероарилловим кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно обраних з N і O, і в деяких випадках заміщеним (1-4C)алкілом;

5  $\text{гетAr}^2$  є 5-6-членним гетероарилловим кільцем, що має 1-2 кільцевих атома азоту, і в деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з (1-4C)алкілу;

X є  $\text{CH}_2$ ;

10 Y є (i) фторфенілом, у деяких випадках заміщеним одним замісником, обраним з -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл) і -O(3-6C дигідроксиалкіл), (ii) піридиллом, заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з F, метилу й етилу, або (iii) фторпіридин-2(1H)-оном, у деяких випадках заміщеним (1-4C)алкілом;

$\text{R}^3$  є H або -(1-4C алкіл);

кожний з  $\text{R}^4$  незалежно обраний з галогену, -(1-4C)алкілу, -OH, -(1-4C)алкокси, -NH<sub>2</sub>, -NH(1-4C алкіл) і -CH<sub>2</sub>OH; і

15 n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

В одному варіанті формули Ih, Y є фторфенілом, у деяких випадках заміщеним одним замісником, обраним з -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл) і -O(3-6C дигідроксиалкіл).

20 В одному варіанті формули Ih, Y є піридиллом, заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з F, метилу й етилу.

В одному варіанті формули Ih, Y є 5-фторпіридин-2(1H)-оном, у деяких випадках заміщеним (1-4C)алкілом.

25 В одному варіанті формули Ih,  $\text{R}^2$  є 3, 4 або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з -(1-4C алкіл), -OH, -OMe, -CO<sub>2</sub>H і -(1-4C алкіл)OH.

В одному варіанті формули Ih,  $\text{R}^2$  є циклопропілом, у деяких випадках заміщеним метилом, -CO<sub>2</sub>H або -CH<sub>2</sub>OH.

В одному варіанті формули Ih,  $\text{R}^4$  є OH, F, метилом або CH<sub>2</sub>OH.

В одному варіанті формули Ih, n дорівнює 0, 1 або 2.

30 В одному варіанті формули Ih,  $\text{R}^3$  є воднем.

35 В одному варіанті формули Ih,  $\text{R}^1$  є H;  $\text{R}^2$  є 3, 4 або 5-членним циклоалкіловим кільцем, що у деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з -(1-4C алкіл), -OH, OMe, -CO<sub>2</sub>H і -(1-4C алкіл)OH; X є  $\text{CH}_2$ ; Y є (i) фторфенілом, у деяких випадках заміщеним одним замісником, обраним з -O(1-4C алкіл)гетСус<sup>3</sup>, -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл) і -O(3-6C дигідроксиалкіл), (ii) піридиллом, заміщеним одним або більше замісниками, незалежно обраними з F, метилу й етилу, або (iii) 5-фторпіридин-2(1H)-оном, у деяких випадках заміщеним (1-4C)алкілом;  $\text{R}^3$  є H, і n дорівнює 0.

40 Варто розуміти, що певні сполуки даного винаходу можуть містити асиметричні або хіральні центри й, таким чином, існувати в різних стереоізомірних формах. Передбачається, що всі стереоізомірні форми сполук даного винаходу, включаючи, не обмежуючись, діастереомери, енантіомери й атропізомери, а також їх суміші, такі як рацемічні суміші, є частиною даного винаходу.

45 У структурах, показаних у цьому документі, якщо стереохімія будь-якого конкретного хірального атома не визначена, то передбачається, що включено всі стереоізомери як сполуки даного винаходу. Якщо стереохімія визначена суцільним клином або пунктирною лінією, що представляють конкретну конфігурацію, то зазначено й визначений цей конкретний стереоізомер.

Варто також розуміти, що деякі сполуки формули I можуть використовуватися як проміжні сполуки для інших сполук формули I.

50 Сполуки формули I включають їх солі. У деяких варіантах втілення винаходу солі є фармацевтично прийнятними солями. Крім того, сполуки формули I включають іншої солі таких сполук, які в деяких випадках є фармацевтично прийнятними солями, і які можуть бути придатними як проміжні сполуки для одержання й/або очищення сполук формули I і/або для поділу енантіомерів сполук формули I.

55 Крім того, варто розуміти, що сполуки формули I і їх солі можуть бути виділені у формі сольватів, і, отже, що будь-який такий сольват включений у рамки даного винаходу.

60 Сполуки даного винаходу можуть також містити неприродні пропорції атомних ізоотопів одного або більше атомів, що утворюють ці сполуки. Тобто атом, зокрема, при згадуванні у зв'язку із сполуками формули I, включає всі ізоотопи й ізоотопні суміші цього атома, що як зустрічаються в природі, так і отримані синтетично, як у природній концентрації, так і в ізоотопно

збагаченій формі. Наприклад, при згадуванні водню мається на увазі посилення на  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  або їх суміші; при згадуванні вуглецю мається на увазі посилення на  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  або їх суміші; при згадуванні азоту мається на увазі посилення на  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  або їх суміші; при згадуванні кисню мається на увазі посилення на  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  або їх суміші; і при згадуванні фтору мається на увазі посилення на  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$  або їх суміші. Тому сполуки згідно із даними винаходу включають також сполуки з одним або більше ізотопами одного або більше атомів, і їх суміші, включаючи радіоактивні сполуки, де один або більше нерадіоактивних атомів заміщений атомом його радіоактивно збагаченого ізотопу. Сполуки, мічені радіоактивними ізотопами, є придатними як терапевтичні засоби, для дослідницьких реагентів, напр., аналітичних реагентів і діагностичних агентів, напр., радіопрепаратів *in vivo*. Всі ізотопні варіанти сполук даного винаходу, радіоактивні або не радіоактивні, включені в рамки даного винаходу.

Термін "(1-6C) алкіл", що використовується у цьому документі, відноситься до насичених лінійних або розгалужених одновалентним вуглеводневим радикалів, що містять від одного до шести вуглецевих атомів, відповідно. Приклади включають, не обмежуючись, метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-метил-1-пропіл, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл, пентил й гексил. Визначення "(1-6C) алкіл" також відноситься до терміна "O-(1-6C алкіл)".

Терміни "(1-6C)фторалкіл", "(1-6C алкіл)CN", "(1-6C алкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>", "(1-6C алкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкіл)", "(1-6C алкіл)NH<sub>2</sub>", "(1-6C алкіл)NH(1-4C алкіл)", "(1-6C алкіл)N(1-4C алкіл)<sub>2</sub>", "(1-6C алкіл)гетCус<sup>1</sup>" й "(1-6C алкіл)гетAg<sup>1</sup>", що використовуються в цьому документі, відносяться до насичених лінійним або розгалуженим одновалентним вуглеводневим радикалів, що містять від одного до шести вуглецевих атомів, відповідно, де один з атомів водню заміщений атомом фтору, або групами CN, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>(1-3C алкіл), NH<sub>2</sub>, NH(1-4C алкіл), N(1-4C алкіл)<sub>2</sub>, гетCус<sup>1</sup> або гетAg<sup>1</sup>, відповідно.

Термін "(1-6C)хлоралкіл", що використовується у цьому документі, відноситься до насичених лінійним або розгалуженим одновалентним вуглеводневим радикалів, що містять від одного до шести вуглецевих атомів, відповідно, де один з атомів водню заміщений атомом хлору.

Термін "(1-6C)гідроксиалкіл", що використовується у цьому документі, відноситься до насичених лінійним або розгалуженим одновалентним вуглеводневим радикалів, що містять від одного до шести вуглецевих атомів, відповідно, де один з атомів водню заміщений групою OH.

Термін "(2-6C)дигідроксиалкіл", що використовується у цьому документі, відноситься до насичених лінійним або розгалуженим одновалентним вуглеводневим радикалів, що містять від двох до шести вуглецевих атомів, відповідно, де два атоми водню заміщені групами OH, за умови, що дві групи OH перебувають не в одного вуглецю.

Термін "(1-6C)дифторалкіл", що використовується у цьому документі, відноситься до насичених лінійним або розгалуженим одновалентним вуглеводневим радикалів, що містять від одного до шести вуглецевих атомів, відповідно, де два атоми водню заміщені атомами фтору.

Термін "(1-6C)трифторалкіл", що використовується у цьому документі, відноситься до насичених лінійним або розгалуженим одновалентним вуглеводневим радикалів, що містять від одного до шести вуглецевих атомів, відповідно, де три атоми водню заміщені атомами фтору.

Термін "(2-6C)хлорфторалкіл", що використовується у цьому документі, відноситься до насичених лінійним або розгалуженим одновалентним вуглеводневим радикалів, що містять від двох до шести вуглецевих атомів, відповідно, де один з атомів водню заміщений атомом хлору, і один з атомів водню заміщений атомом фтору.

Термін "(2-6C)дифторхлоралкіл", що використовується у цьому документі, відноситься до насичених лінійним або розгалуженим одновалентним вуглеводневим радикалів, що містять від двох до шести вуглецевих атомів, відповідно, де один з атомів водню заміщений атомом хлору, і два атоми водню заміщені атомами фтору.

Термін "(2-6C)хлоргідроксиалкіл", що використовується у цьому документі, відноситься до насичених лінійним або розгалуженим одновалентним вуглеводневим радикалів, що містять від двох до шести вуглецевих атомів, відповідно, де один з атомів водню заміщений хлором, і один з атомів водню заміщений OH.

Термін "(1-6C алкіл)NHC(=O)O(1-4C алкіл)", що використовується у цьому документі, відноситься до насичених лінійним або розгалуженим одновалентним вуглеводневим радикалів, що містять від одного до шести вуглецевих атомів, відповідно, де один з атомів водню заміщений групою -NHC(=O)O(1-4C алкіл).

Висловлення "O(1-6C алкіл)", що у деяких випадках заміщений галогеном, OH або (1-4C)алкокси", використовуване в цьому документі, відноситься до лінійного або розгалуженому одновалентного алкіл-ефірному радикалові, що містить від одного до шести вуглецевих атомів, де термін "алкіл" є таким, як визначено в цьому документі, і радикал перебуває в атома кисню, а

один з атомів водню у вуглецевому ланцюзі в деяких випадках заміщений галогеном, ОН або (1-4С)алкокси. Приклади включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси й бутокси-радикали, у деяких випадках заміщені галогеном, ОН або (1-4С) алкокси.

Термін "О(3-6С циклоалкіл)", що використовується у цьому документі, відноситься до циклоалкіл-ефірного радикала, де термін "циклоалкіл" є 3-6-членним карбоциклічним кільцем, і радикал перебуває в атомі кисню.

Термін "-(1-6С алкіл)(3-6С циклоалкіл)", що використовується у цьому документі, відноситься до насиченого лінійного або розгалуженому одновалентному вуглеводневому радикалові, що містить від одного до шести вуглецевих атомів, відповідно, де один з атомів водню заміщений 3-6-членним карбоциклічним кільцем.

Термін "-(1-6С алкіл)(1-4С алкокси)", що використовується у цьому документі, відноситься до насиченого лінійного або розгалуженому одновалентному вуглеводневому радикалові, що містить від одного до шести вуглецевих атомів, відповідно, де один з атомів водню заміщений (1-4С)алкокси-групою.

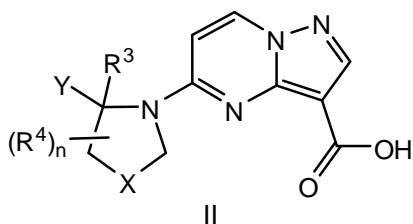
Термін "-(1-6С гідроксиалкіл)(1-4С алкокси)", що використовується у цьому документі, відноситься до насиченого лінійного або розгалуженому одновалентному вуглеводневому радикалові, що містить від одного до шести вуглецевих атомів, відповідно, де один з атомів водню заміщений гідроксильною (ОН) групою, і один з атомів водню заміщений (1-4С)алкокси-групою.

Термін "галоген" включає фтор, хлор, бром і йод.

Термін "фармацевтично прийнятний" показує, що речовина або композиція сумісна хімічно й/або токсикологічно з іншими компонентами, що входять до складу композиції, і/або з організмом ссавця, що підлягає лікуванню.

У цьому винаході представлений також спосіб одержання сполуки формули I або її солі, як визначено в цьому документі, що включає:

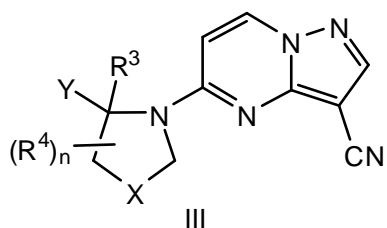
(a) реакцію відповідного сполуки формули II



30

або її реактивного похідного з аміном, що має формулу  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ ; або

(b) сполук формули I, де кожний з  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  є воднем, реакцію сполуки формули III

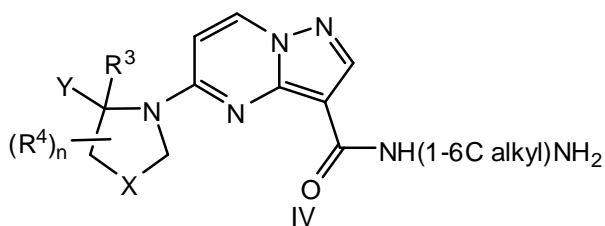


35

с неорганічною кислотою; або

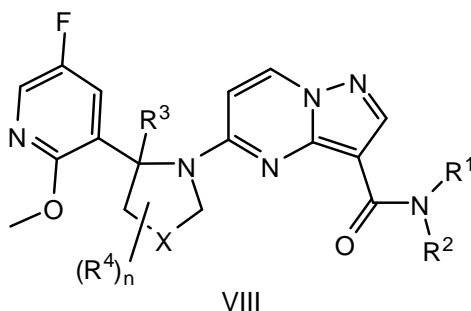
IV (c) сполуки формули I, де  $\text{R}^2$  є (алкіл) $\text{NHSO}_2$ ((1-3С алкіл), реакцію сполуки, що має формулу

40



с -(1-3С алкіл) $\text{SO}_2\text{Cl}$ ; або

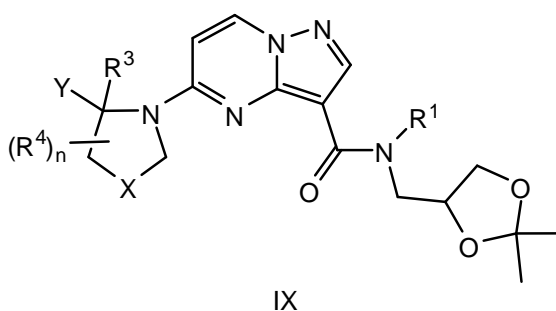
(d) сполук формули I, де Y є 5-фторпіридин-2(1H)-оном, обробку відповідного сполуки, що має формулу VIII



5

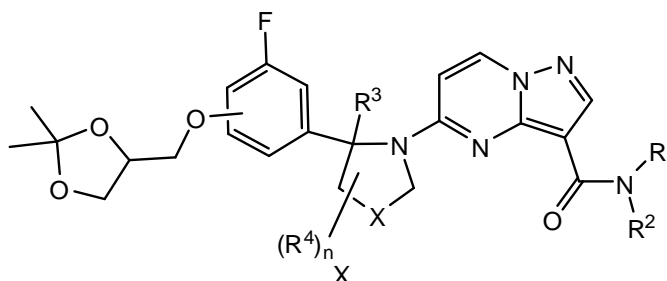
с кислотою при підвищених температурах; або  
(e) сполуки формули I, де R<sup>2</sup> є CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, обробку відповідного сполуки, що має формулу IX

10



кислотою; або  
(f) сполуки формули I, де Y є фторфенілом, заміщені -OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, обробку відповідної сполуки, що має формулу X

15



20

кислотою; і  
видалення або додавання будь-яких захисних груп, при необхідності, для утворення солі, за бажанням.

З посиланням на спосіб(и), зв'язування сполуки формули II з аміном, що має формулу HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, може бути виконане з використанням звичайних умов утворення амідного зв'язку, наприклад, шляхом реагування аміну з реактивним похідним карбонової кислоти, наприклад, галіду кислоти, такого як хлорид кислоти. При взаємодії кислотної форми сполуки формули II, реакція може бути виконана в присутності підходящого агента, зшиває, такого як 2-(1H-7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметил уроній гексафторфосфат метанамінію (HATU), о-бензотріазол-N, N,N',N'-тетраметил-уроній-гексафторфосфат (HBTU), о-(бензотріазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметил-уроній тетрафторборат (TBTU), N, N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (DIEC) і будь-який інший амідний єднальний агент, добре відомий фахівцям в даній області. Підходящі основи включають третинні аміні основи, такі як діізопропілетиламін (DIEA) і триетиламін. Підходящі розчинники включають ДМФ і CH<sub>3</sub>CN.

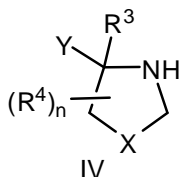
35

З посиланням на спосіб (b), до підходящих кислот можна віднести сильні неорганічні кислоти, такі як сірчана кислота.

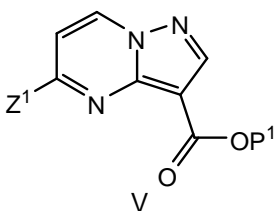


З посиланням на способи (d), (e) і (f), до підходящих кислот можна віднести неорганічні кислоти, такі галіди водню, наприклад, HCl.

Сполуки формули II можуть бути отримані зв'язуванням відповідного сполуки, що має формулу IV

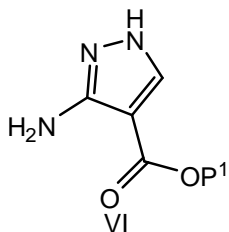


з відповідною сполукою, що має формулу V

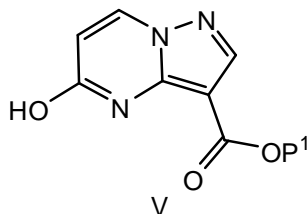


де  $Z^1$  є OH або групою, що уходить, або атомом, а  $P_1$  є H або захисною групою для карбоксилу. Атом, що уходить, представлений  $Z_1$ , може бути, наприклад, атомом галогену, таким як атом хлору. У цьому випадку реакція виконується в присутності основи, такої як амінна основа, наприклад, діізопропілетиламін. Реакція звичайно виконується при підвищених температурах, наприклад, при 100 °C. Звичайні розчинники включають спирти, такі як бутанол. Якщо  $Z^1$  є OH, то реакція виконується в присутності реагенту, що зшиває. Підходящі реагенти, що зшивають, якщо  $Z_1$  є OH, включають бензотріазоліокси трис [диметиламіно] фосфоній гексафторфосфат (BOP), HATU, HBTU або TBTU. Захисна група для карбоксилу може бути будь-якою звичайною захисною групою для карбоксилу, наприклад, як описано в публікації Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Приклади захисних груп для карбоксилу включають (1-6C)алкілові групи, такі як метил, етил і трет-бутил.

Сполуки формули V може бути отримано циклізацією відповідної сполуки формули VI

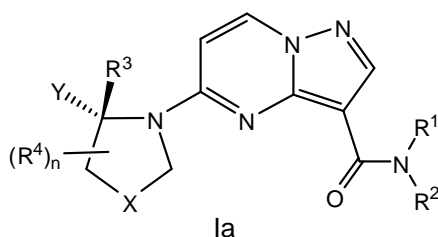


з (E)-етил 3-етоксиакрилатом з одержанням сполуки формули V, де  $Z_1$  є OH, як показано



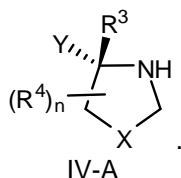
або, якщо  $Z^1$  є групою, що уходить, або атомом, перетворенням гідрокси-групи в атом, що уходить, або групу, наприклад, шляхом обробки сполуки формули V, де  $Z_1$  є OH, реагентом  $POCl_3$ .

Сполуки формули I, де група Y має абсолютну конфігурацію, представлену на фігурі Ia:



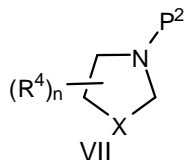
5

одержують зв'язуванням сполуки формули V з відповідною сполукою, що має формулу IV-A



10

Сполука формули IV-A може бути отримана обробкою сполуки формули VII



15

де  $P^2$  є захисною групою для аміну, алкіл-літєвою основою (наприклад, втор-бутиллітїєм) у присутності хірального комплексоутримуючого агента (наприклад, (-)-спартеїну), з наступним зв'язуванням із сполукою, що має  $Y-Z_2$ , де  $Z_2$  є групою, що уходить, або атомом, таким як атом галогену (наприклад, бром), у присутності каталізатора паладію (II) і ліганду. Такі енантіоселективні реакції, що каталізуються паладієм, описані в публікації Campos, et al., J. Am. Chem. Soc., 2006, 128:3538-3539. Підходящі ліганди включають фосфінові ліганди, такі як трет- $Bu_3P-HBF_4$ . Захисна група для аміну може бути будь-якою звичайною захисною групою для аміну, наприклад, як описано в публікації Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Приклади захисних груп для аміну включають ацилові й алкоксикарбонілові групи, такі як трет-бутоксикарбоніл (BOC).

25

Сполуки формул II, III і IV також є новаторськими й представлені в наступних аспектах даного винаходу.

Здатність сполук даного винаходу діяти як інгібітори TrkA може бути продемонстрована за допомогою аналізів, описаних у прикладах А й В. Здатність сполук даного винаходу діяти як інгібітори TrkV може бути продемонстрована за допомогою аналізів, описаних у прикладі В.

30

Селективність сполук формули І стосовно TrkA у порівнянні з однієї або більше кіназами JAK була встановлена за допомогою аналізів, описаних у прикладах C, D, E і F.

35

Знеацька було виявлено, що сполуки формули I, де X є CH<sub>2</sub>, особливо селективні для інгібування активності TrkA у порівнянні з інгібуванням активності однієї або більше кіназ JAK, наприклад, JAK2, як показано в таблиці 1. В одному варіанті втілення винаходу сполуки формули I є в 10-30 разів більше діючими для інгібування активності кінази TrkA, у порівнянні з інгібуванням активності кінази Jak2. В одному варіанті втілення винаходу сполуки формули I є в 30-100 разів більше діючими для інгібування активності кінази TrkA, у порівнянні з інгібуванням активності кінази Jak2. В одному варіанті втілення винаходу сполуки формули I є більш ніж в 100 разів більше діючими для інгібування активності кінази TrkA, у порівнянні з інгібуванням активності кінази Jak2.

40

Крім того, було з'ясовано, що сполуки формули 1, де  $R^2$  є 3, 4 або 5-членним циклоалкільовим кільцем, що у деяких випадках заміщено одним або більше замісниками, незалежно обраними з  $-(1-4C \text{ алкіл})$ ,  $-OH$ ,  $OMe$ ,  $-CO_2H$  і  $-(1-4C \text{ алкіл})OH$ , є особливо селективними для інгібування активності TrkA, у порівнянні з інгібуванням активності однієї або більше кіназ JAK, наприклад, JAK2, як показано в таблиці 1.

45

Крім того, було зненацька виявлене, що сполуки формули I, де Y є (i) фторфенілом, у деяких випадках заміщеним одним замісником, обраним з -O(1-4C алкіл)гетСуc<sup>3</sup>, -O(1-4C алкіл)O(1-3C алкіл) і -O(3-6C дигідроксиалкіл), (ii) піридилон, заміщеним одним або більше замісниками,

незалежно обраними з F, метилу й етилу, або (iii) 5-фторпіридин-2(1H)-оном, у деяких випадках заміщеним (1-4C)алкілом, є особливо селективними для інгібування активності TrkA, у порівнянні з інгібуванням активності однієї або більше кіназ JAK, наприклад, JAK2, як показано в таблиці 1.

5        Сполуки формули I придатні для лікування болю, включаючи хронічний і гострий біль. Деякі сполуки, які є інгібіторами TrkA і/або TrkB, можуть бути корисними для лікування безлічі типів болю, включаючи запальний біль, невропатичний біль і біль, пов'язаний з раком, хірургічним втручанням і переломом кісток.

10        В одному варіанті втілення винаходу сполуки формули I є придатними для лікування гострого болю. Гострий біль, за визначенням Міжнародної Асоціації з вивчення болю, є результатом хвороб, запалення або ушкодження тканин. Цей тип болю звичайно настає раптово, наприклад, після травми або хірургічної операції, і може супроводжуватися тривогою або стресом. Причина звичайно може бути діагностована й вилікувана, і біль обмежується даним періодом часу й серйозністю. У деяких випадках він може стати хронічним.

15        В одному варіанті втілення винаходу сполуки формули I є придатними для лікування хронічного болю. Хронічний біль, за визначенням Міжнародної Асоціації з вивчення болю й широко поширеній думці, являє собою саме захворювання. Він може стати набагато сильнішим під дією зовнішніх і психологічних факторів. Хронічний біль триває протягом більш тривалого періоду, чим гострий біль, і є стійким до більшості медичних способів лікування, звичайно протягом більше 3 місяців або більше. Він може викликати й найчастіше викликає істотні проблеми в пацієнтів.

      Сполуки формули I придатні також для лікування раку. Конкретні приклади включають нейробластоми, рак яєчників, підшлункової залози, товстої й прямої кишок, рак простати.

25        Сполуки формули I також придатні для лікування запалення й деяких інфекційних захворювань.

      Крім того, сполуки формули I можуть також використовуватися для лікування інтерстиціального циститу (IC), синдрому подразненого сечового міхура (PBS), нетримання сечі, астми, анорексії, атопічних дерматитів і псоріазу.

30        Сполуки формули I також придатні для лікування нейродегенеративних захворювань у ссавців, включаючи введення зазначеному ссавцеві однієї або більше сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей у кількості, що ефективна для лікування або попередження зазначеного нейродегенеративного захворювання. В одному варіанті втілення винаходу сполуки формули I можуть також використовуватися для лікування демієлінізації й дисмієлінізації шляхом промотування мієлінізації, нейронного виживання й диференціювання олігодендроцитів за допомогою блокування взаємодії Sp35-TrkA. В одному варіанті втілення винаходу нейродегенеративне захворювання є розсіяним склерозом. В одному варіанті втілення винаходу нейродегенеративне захворювання є хворобою Паркінсона. В одному варіанті втілення винаходу нейродегенеративне захворювання є хворобою Альцгеймера.

40        Термін лікування, що використовується у цьому документі, включає профілактику, а також лікування попереднього стану. Доброчинні або бажані клінічні результати, явні або не явні, включають, не обмежуючись, полегшення симптомів, зменшення поширення захворювання, стабілізацію стану (тобто не погіршення) захворювання, відстрочку або вповільнення прогресії захворювання, поліпшення або ослаблення хворобливого стану й ремісію (часткову або повну). "Лікування" також означає продовження тривалості життя в порівнянні з очікуваною тривалістю життя без лікування. Ті, хто має потребу в лікуванні, включають тих, у кого вже є стан або захворювання, а також тих, хто схильний до виникнення такого стану або захворювання або тих, у кого цей стан або захворювання необхідно запобігти.

50        Відповідно, в іншому варіанті втілення даного винаходу запропонований спосіб лікування болю в ссавців, включаючи введення зазначеному ссавцеві одного або більше сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей у кількості, що ефективна для лікування або попередження зазначеного болю.

55        В іншому варіанті втілення даного винаходу представлений спосіб лікування запалення в ссавців, включаючи введення зазначеному ссавцеві одного або більше сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей у кількості, що ефективна для лікування або попередження зазначеного запалення.

      В іншому варіанті втілення даного винаходу представлений спосіб лікування нейродегенеративного захворювання в ссавців, включаючи введення зазначеному ссавцеві одного або більше сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей у кількості, що ефективна для лікування або попередження зазначеного нейродегенеративного захворювання.

60        В іншому варіанті втілення даного винаходу представлений спосіб лікування інфекції

*Trypanosoma cruzi* у ссавців, включаючи введення зазначеному ссавцеві одного або більше сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей у кількості, що ефективна для лікування або попередження зазначеної інфекції *Trypanosoma cruzi*.

Висловлення "ефективна кількість" означає таку кількість сполуки, що при введенні ссавцеві, що потребує в такому лікуванні, є достатнім для (i) лікування або попередження конкретного захворювання, стану або порушення, що може лікуватися інгібітором TrkA і/або TrkB, (ii) полегшення, поліпшення або виключення одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або порушення, або (iii) попередження або відстрочки виникнення одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або порушення, описаних у цьому документі.

Кількість сполуки формули I, що відповідає такій кількості, варіює залежно від факторів, таких як конкретне сполуки, стан захворювання і його серйозність, особливостей (напр., ваги) ссавця, що потребує в лікуванні, але, проте, може бути визначено звичайним способом фахівцем у даній області.

Термін "ссавець", що використовується у цьому документі, відноситься до теплокровної тварини, що має захворювання, описане в цьому документі або ризик його розвитку, і включає, не обмежуючись, морських свинок, собак, кішок, пацюків, мишей, хом'яків і приматів, включаючи людину.

Сполуки даного винаходу можуть застосовуватися в комбінації з одним або більше додаткових ліків, які використовують такий же або інший механізм дії. Приклади включають протизапальні сполуки, стероїди (напр., дексаметазон, кортизон і флутиказон), анальгетики, такі як NSAID (напр., аспірин, ібупрофен, індометацин і кетопрофен) і опіоїди (такі як морфін) і хіміотерапевтичні засоби.

Сполуки даного винаходу можуть вводитися будь-яким зручним шляхом, напр., у шлунково-кишковий тракт (напр., ректально або орально), у ніс, легені, м'язи або судинну мережу, або трансдермально, або дермально. Сполуки можуть вводитися в будь-якій зручній формі введення, наприклад, таблетках, порошках, капсулах, розчинах, дисперсіях, суспензіях, сиропах, спреях, супозиторіях, гелях, емульсіях, пластирах і т.п. Такі композиції можуть містити сполуки, звичайні у фармацевтичних препаратах, напр., розріджувачі, носії, модифікатори pH, підсолоджувачі, наповнювачі й додаткові активні агенти. При необхідності парентерального введення сполуки повинні бути стерильними й у формі розчину або суспензії, придатної для ін'єкції або інфузії. Такі композиції становлять додатковий аспект даного винаходу.

Відповідно до іншого аспекту в цьому винаході представлена фармацевтична композиція, що включає сполуки формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено вище, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Відповідно до іншого аспекту в цьому винаході представлена сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для використання при лікуванні болю в ссавців.

В іншому варіанті втілення даного винаходу представлена сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для використання при лікуванні запалення в ссавців.

В іншому варіанті втілення даного винаходу представлена сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для використання при лікуванні інфекційних захворювань, наприклад, інфекції *Trypanosoma cruzi* у ссавців.

В іншому варіанті втілення даного винаходу представлена сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для використання при лікуванні нейродегенеративних захворювань у ссавців.

Відповідно до іншого аспекту, у цьому винаході представлене застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для лікування стану, обраного з болю, рака, запалення, нейродегенеративного захворювання або інфекції *Trypanosoma cruzi*. В одному варіанті втілення винаходу станом є біль. В одному варіанті втілення винаходу станом є рак. В одному варіанті втілення винаходу станом є запалення. В одному варіанті втілення винаходу станом є нейродегенеративне захворювання. В одному варіанті втілення винаходу станом є інфекція *Trypanosoma cruzi*.

#### Приклади

Наступні приклади ілюструють даний винахід. У прикладах, описаних нижче, якщо не зазначене інше, всі температури представлені далі в градусах Цельсія. Реагенти були закуплені в комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI або Maybridge, і використовувалися без додаткового очищення, якщо не зазначене інше. Тетрагідрофуран (ТГФ), дихлорметан (ДХМ, метиленхлорид), толуол, диметилформамід (ДМФ) і диоксан були закуплені в компанії Aldrich у суліях Sure/Seal™ і використовувалися такими, як при одержанні.

Реакції, зазначені нижче, були виконані, в основному, при позитивному тиску азоту або

аргону, або з використанням сушильної трубки (якщо не зазначене інше) у безводних розчинниках, і реакційні колби звичайно були постачені гумовою мембраною для подачі субстратів і реагентів через шприц. Скляні вироби були висушені в печі й/або при нагріванні.

5 Колоночну хроматографію виконали на системі Biotage (виробник: Duax Corporation), що має сичікагелеву або обернено-фазовий стовпчик C-18, або на картриджі з диоксиду кремнію SepPak (Waters).

#### Біологічні аналізи

Здатність сполук даного винаходу діяти як інгібітори TrkA може бути продемонстрована за допомогою аналізів, описаних у прикладах А й В. Здатність сполук даного винаходу діяти як інгібітори TrkB може бути продемонстрована за допомогою аналізів, описаних у прикладі В.

Селективність сполук формули I при інгібуванні активності кінази TrkA у порівнянні з однією або більше кіназами JAK була встановлена за допомогою аналізів, описаних у прикладах С, D, E і F.

#### Приклад А

15 Імуноферментний твердофазний аналіз (ELISA) TrkA

Імуноферментний твердофазний аналіз (ELISA) використовували для оцінки активності кінази TrkA у присутності інгібіторів. Мікротитровальні 384-лункові планшети Immulon 4HBX (Thermo, № деталі 8755) покрили 0,025 мг/мл розчином полі (Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899). Різні концентрації досліджуваної сполуки, 2,5 нМ TrkA (Invitrogen Corp., гістидин-мічена рекомбінантна TrkA людини, цитоплазматичний домен), і 500 мкМ АТФ інкубували протягом 25 хвилин при кімнатній температурі в покритих планшетах при струшуванні. Аналітичний буфер містив 25 мМ MOPS pH 7,5, 0,005 % (об./об.) Triton X-100 і 5 мМ MgCl<sub>2</sub>. Реакційну суміш видалили із планшета шляхом промивання PBS, що містить 0,1 % (об./об.) Твін 20. Фосфорильований продукт реакції виявили з використанням 0,2 мкг/мл фосфотирозин-специфічного моноклонального антитіла (клон PY20), кон'югованого з пероксидазою хрину звичайного в сполученні із субстратною системою пероксидази TMB (KPL). Після додавання 1 М фосфорної кислоти, інтенсивність фарбування хромогенного субстрату кількісно оцінили по поглинанню при 450 нМ. Значення IC<sub>50</sub> розраховані з використанням 4 або 5-параметричної логістичну кривої й представлені в таблиці 1.

30 Приклад В

Аналіз TrkA і TrkB за допомогою Omnia

Ферментативну селективність оцінили за допомогою аналітичних реагентів кінази Omnia<sup>™</sup> виробництва Invitrogen Corp. Фермент (TrkA або TrkB виробництва Invitrogen Corp.) і досліджувані сполуки (різні концентрації) інкубували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі в 384-лунковому білому поліпропіленовому планшеті (Nunc, № за каталогом 267462). Потім на планшет додали пептид Omnia Tyr №4 (для TrkA) або №5 (для TrkB), а також АТФ. Кінцеві концентрації склали: 20 нМ ферменту, 500 мкМ АТФ для аналізу TrkA або 1 мМ АТФ для аналізу TrkB, 10 мкМ пептидного субстрату. Аналітичний буфер містив 25 мМ MOPS pH 7,5, 0,005 % (об./об.) Triton X-100 і 5 мМ MgCl<sub>2</sub>. Вироблення фосфорильованого пептиду контролювали безупинно протягом 70 хвилин, використовуючи мікропланшет-рідер FlexStation II<sup>384</sup> компанії Molecular Devices (збудження = 360 нМ; випромінювання = 485 нМ). Вихідні значення розраховували по кривих прогресу. Значення IC<sub>50</sub> розраховували по цих величинах, використовуючи 4 або 5-параметричну логістичну криву.

У кожному Omnia аналізі TrkA і TrkB сполуки даного винаходу мали середнє значення IC<sub>50</sub> нижче 1000 нМ. Деякі сполуки мали середнє значення IC<sub>50</sub> менш 100 нМ.

Загальний спосіб аналізу інгібування ферменту кінази JAK

В аналізах, описаних у прикладах С, D, E і F для визначення активності кіназ JAK1, JAK2, JAK3 і Tyk2, відповідно, використовується технологія кіназ Omnia<sup>®</sup>, заснована на флуоресценції пептидного субстрату (Invitrogen). Конкретні компоненти аналітичної суміші описані в прикладах С, D і E. У кожному аналізі, описаному в прикладах С, D і E, Mg<sup>2+</sup> хелатується при фосфорилуванні кіназою пептиду Omnia з утворенням містка між збагаченим хелатованим флуорофором Sox і фосфатом, що приводить до посилення флуоресцентного випускнення при 485 нМ, під час збудження при 360 нМ. Реакційні суміші зчитували при збудженні 360 нМ, і випускнення вимірювали при 485 нМ кожні 50 секунд протягом 45 хвилин, використовуючи планшет-рідер PerkinElmer EnVision Multilabel.

Кінцевий стан буфера для кожного з аналізів JAK1, JAK2, JAK3 і Tyk2: 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,01 % Triton X-100 і 1 мМ DTT.

Визначення IC<sub>50</sub>:

60 Сполуки підготували при 50х кінцевій концентрації в ДМСО шляхом виконання 3-кратних серійних розведень із 500-мкМ або 1000-мкМ проміжного розведення для одержання 10-

крапкової дозувальної кривої, що має максимальне дозування 10 або 20 мкМ. Двух-мкл аліквоти цих розчинів перенесли в чистий планшет для десятикратного проміжного розведення аналітичним буфером. Потім п'яти-мкл аліквоти розведених сполук перенесли в 20-мкл аналітичні суміші, описані в прикладах С, D, E і F, для одержання кінцевої концентрації ДМСО 2 %. Стандартні або довідкові сполуки звичайно включали в кожний аналітичний планшет для валідації планшету. Для кожного планшету значення відсотка від контролю (percent of control-POC) розраховували для кожної лунки наступним рівнянням:

$$POC = \frac{\text{Зразок}}{\bar{X}_{\max}} \frac{\bar{X}_{\min}}{\bar{X}_{\min}} \times 100 ,$$

де  $\bar{X}_{\max}$  = Середній неінгібований контроль

$\bar{X}_{\min}$  = Середній фон

IC<sub>50</sub> оцінювали по POC, використовуючи стандартну 4-параметричну логістичну модель:

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

де A = Мінімум Y (нижня асимптот)

B = Максимум Y (верхня асимптот)

C=EC<sub>50</sub>

D = Коефіцієнт нахилу

X = Концентрація сполуки (нМ)

Y=POC

IC<sub>50</sub> визначили як концентрацію інгібітору, при якій POC дорівнює 50 для побудованої кривої.

Приклад С

Аналіз інгібування Jak1

Сполуки формули I досліджували на їхню здатність інгібувати Jak1 з використанням загального способу аналізу інгібування ферментів, у якому аналітична суміш містила 500 мкМ АТФ, 8 мкМ пептиду Omnia® Y12 (№ за каталогом IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, Каліфорнія) і 5 нМ Jak1 у загальному об'ємі 20 мкл. GST-мічений домен кінази Jak1 людини, що містить амінокислоти 866-1154, закупили в компанії Invitrogen Corporation, Carlsbad, Каліфорнія (№ за каталогом IVGN PV4774). Результати представлені в таблиці 2.

Приклад D

Аналіз інгібування Jak2

Сполуки формули I досліджували на їхню здатність інгібувати Jak2 з використанням загального способу аналізу інгібування ферментів, у якому аналітична суміш містила 500 мкМ АТФ, 10 мкМ пептиду Omnia® Y7 (№ за каталогом IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, Каліфорнія) і 4 нМ Jak2 у загальному об'ємі 20 мкл. Домен кінази Jak2 людини, що містить амінокислоти 808-1132, закупили в компанії Invitrogen Corporation, Carlsbad, Каліфорнія (№ за каталогом IVGN PV4210). Результати представлені в таблицях 1 і 2.

Приклад E

Аналіз інгібування Jak3

Сполуки формули I досліджували на їхню здатність інгібувати Jak3 з використанням загального способу аналізу інгібування ферментів, у якому аналітична суміш містила 500 мкМ АТФ, 10 мкМ пептиду Omnia® Y7 (№ за каталогом IVGN KNZ3071C, Invitrogen Corporation, Carlsbad, Каліфорнія) і 1,5 нМ Jak3 у загальному об'ємі 20 мкл. GST-мічений домен кінази Jak3 людини, що містить амінокислоти 781-1124, закупили в компанії Invitrogen Corporation, Carlsbad, Каліфорнія (№ за каталогом IVGN PV3855). Результати представлені в таблиці 2.

Приклад F

Аналіз інгібування Tyk2

Сполуки формули I досліджували на їхню здатність інгібувати Tyk2 з використанням загального способу аналізу інгібування ферментів, у якому аналітична суміш містила 500 мкМ АТФ, 8 мкМ пептиду Omnia® Y12 (№ за каталогом IVGN KPZ3121C; Invitrogen Corporation, Carlsbad, Каліфорнія) і 1 нМ Tyk2 у загальному об'ємі 20 мкл. Домен кінази Tyk2 людини, що містить амінокислоти 886-1187 з 10 додатковими гістидиновими залишками (гістидин-мічені) на карбоксильному кінці, експресували й очистили від бакуловірусу в компанії Array BioPharma Inc. (Boulder, Колорадо). Після очищення гістидинову мітку розщепили, використовуючи стандартні умови. Результати представлені в таблиці 2.

У таблиці 1 представлені значення IC<sub>50</sub> для сполук даного винаходу при випробуванні в

аналізах прикладів А й D. IC<sub>50</sub> ферменту Jak2 визначили як > 1000 нМ, якщо інгібування >50 % не спостерігалось при концентрації досліджуваної сполуки 1000 нМ.

Таблиця 1

№ прикладу	Фермент TrkA IC <sub>50</sub> (нМ)	Фермент Jak2 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування 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)
8	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)

Таблиця 1

№ прикладу	Фермент TrkA IC <sub>50</sub> (нМ)	Фермент Jak2 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування при 1000 нМ)
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)
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)
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)
42	48,3	>1000 (7,7)
43	139	>1000 (4,2)
44	1,5	388 (71,5)
45	1,4	195 (84,0)
46	3,3	>1000 (13,8)
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)



Таблиця 1

№ прикладу	Фермент TrkA IC <sub>50</sub> (нМ)	Фермент Jak2 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування при 1000 нМ)
54	2,25	>1000 (23,0)
55	1	>1000 (24,1)
56	2,4	>1000 (28,0)
57	3,93	>1000 (9,7)
58	9,4	>1000 (4,7)
59	16,95	>1000 (14,5)
60	2,25	>1000 (21,1)
61	1,95	699 (54,4)
62	2,53	>1000 (35,2)
63	4,55	>1000 (33,1)
64	1,6	575 (60,3)
65	0,6	>1000 (34,1)
66	0,57	>1000 (24,7)
67	5,1	>1000 (22,3)
68	6,6	>1000 (23,0)
69	60,3	>1000 (6,0)
70	23,95	>1000 (9,0)
71	8,65	>1000 (6,2)
72	44,35	>1000 (11,7)
73	48,55	>1000 (4,9)
74	12,6	>1000 (12,2)
75	6,95	>1000 (15,1)
76	90,05	>1000 (4,8)
77	5,37	>1000 (15,3)
78	34,85	>1000 (5,8)
79	1,3	698 (54,8)
80	1,8	869 (50,7)

Таблиця 1

№ прикладу	Фермент TrkA IC <sub>50</sub> (нМ)	Фермент Jak2 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування при 1000 нМ)
81	1,15	666 (54,4)
82	2,55	>1000 (10,7)
83	1,77	>1000 (26,3)
84	21,05	>1000 (2,7)
85	9,38	>1000 (6,0)
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)
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)
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)
101	11,7	>1000 (26,2)
102	5,2	>1000 (17,3)
103	87,8	>1000 (4,5)
104	83,1	>1000 (6,1)
105	25,4	>1000 (18,7)
106	7,7	>1000 (8)
107	16,4	>1000 (7,1)

Таблиця 1

№ прикладу	Фермент TrkA IC <sub>50</sub> (нМ)	Фермент Jak2 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування при 1000 нМ)
108	1191,6	>1000 (2,8)
109	36,7	>1000 (-0,3)
110	37,2	>1000 (-0,5)
111	37,8	>1000 (0,1)
112	30,9	>1000 (3,2)
113	3,2	>1000 (44,6)
114	29,9	>1000 (5)
115	15,3	>1000 (12,6)
116	26,2	>1000 (4,7)
117	45,0	>1000 (-1,4)
118	22,5	>1000 (-4,5)
119	131,2	>1000 (1,7)
120	22,8	>1000 (2,3)
121	182,5	>1000 (3,7)
122	33,2	>1000 (7,4)
123	6,4	>1000 (38,8)
124	2,9	759 (53,3)
125	12,8	>1000 (6,1)
126	218,5	>1000 (-1)
127	469,8	>1000 (0,2)
128	2595,0	>1000 (1,2)
129	8,0	>1000 (25,2)
130	1,7	>1000 (27,9)
131	5,0	>1000 (14,6)
132	44,4	>1000 (3,7)
133	16,0	>1000 (14,4)
134	7,4	>1000 (3,3)

Таблиця 1

№ прикладу	Фермент TrkA IC <sub>50</sub> (нМ)	Фермент Jak2 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування при 1000 нМ)
135	142,2	>1000 (-1)
136	26,3	>1000 (4,8)
137	793,7	>1000 (3,6)
138	34,8	>1000 (10)
139	32,7	>1000 (-0,4)
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 випробовували	не випробовували
145	не випробовували	не випробовували
146	не випробовували	не випробовували
147	30,8	>1000 (0,9)
148	1,1	>1000 (44,3)
149	6,1	>1000 (10,2)
150	5,7	>1000 (8,9)
151	1,4	>1000 (35,6)
152	18,1	>1000 (7,6)
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)
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)
163	не випробовували	не випробовували
164	не випробовували	не випробовували

Таблиця 1

№ прикладу	Фермент TrkA IC <sub>50</sub> (нМ)	Фермент Jak2 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування при 1000 нМ)
165	1,1	>1000 (26,8)
166	2,4	>1000 (13,8)
167	2,2	>1000 (9,8)
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)
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)
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)
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)
188	83,0	>1000 (9,3)
189	76,4	>1000 (4,6)
190	2,4	>1000 (28,4)
191	69,5	>1000 (4,8)

Таблиця 1

№ прикладу	Фермент TrkA IC <sub>50</sub> (нМ)	Фермент Jak2 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування при 1000 нМ)
192	437,8	>1000 (0,3)
193	15,6	>1000 (8,4)
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)
202	19,3	>1000 (11,5)
203	не випробовували	не випробовували
204	16,6	>1000 (37)
205	14,3	>1000 (7,2)
206	3,9	>1000 (12,6)
207	33,3	>1000 (0,9)
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)
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)

Таблиця 1

№ прикладу	Фермент TrkA IC <sub>50</sub> (нМ)	Фермент Jak2 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування при 1000 нМ)
220	109,9	>1000 (15,2)
221	49,3	>1000 (-1,2)
222	не випробовували	не випробовували
223	не випробовували	не випробовували
224	не випробовували	не випробовували
225	52,4	>1000 (2,7)
226	10,5	>1000 (100)
227	12,3	445,8 (62,8)
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)
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 випробовували
241	21,8	не випробовували
242	8,9	не випробовували
243	9	не випробовували
244	38,2	не випробовували

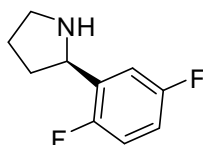
Типові сполуки даного винаходу були протестовані при проведенні чотирьох аналізів ферменту кінази Jak, описаних у прикладах C, D, E і F. Значення IC<sub>50</sub> представлені в таблиці 2. Виявлено, що ці сполуки ще більше селективні у відношенні інгібування активності кінази TrkA у порівнянні з інгібуванням активності кіназ Jak1, Jak3 і Tyc2, чим у порівнянні з інгібуванням Jak2.

5

Таблиця 2

№ прикладу	TrkA IC <sub>50</sub> (нМ)	Jak1 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування при 1000 нМ)	Jak2 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування при 1000 нМ)	Jak3 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування при 1000 нМ)	Тyk2 IC <sub>50</sub> (нМ) (% інгібування 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



5

## (R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін

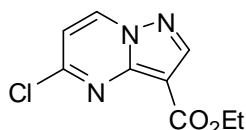
- Етап А: Одержання (R)- трет-бутил 2-(2,5-дифторфеніл) піролідін-1-карбоксилату. Розчин трет-бутил піролідін-1-карбоксилату (20 г, 116,8 ммоль) і (-)-спартеїну (32,9, 140 ммоль) у МТБЕ (360 мл) остидили до -78 °С і через канюлю, по краплях увели втор-BuLi (100 мл, 140 ммоль, 1,4 М у циклогексані), підтримуючи внутрішню температуру нижче -70 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при -78 °С, а потім по краплях додали розчин ZnCl<sub>2</sub> (93,4 мл, 93,4 ммоль, 1 М у Et<sub>2</sub>O) при швидкому перемішуванні, підтримуючи внутрішню температуру нижче -65 °С. Отриману світлу суспензію перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин, а потім нагріли до кімнатної температури. Отриману суміш послідовно обробили 2-бром-1,4-дифторбензолом (14,5 мл, 128 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,31 г, 5,8 ммоль) і трет-Bu<sub>3</sub>P-HBF<sub>4</sub> (2,03 г, 7,0 ммоль) одною порцією. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додали концентрований розчин NH<sub>4</sub>OH (10,5 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години. Отриману суспензію відфільтрували через Целіт, і промили осад на фільтрі Et<sub>2</sub>O (1 л). Фільтрат промили 1 М водяним розчином HCl (0,5 л) і насиченим сольовим розчином. Органічний шар відфільтрували й концентрували, і неочищений продукт очистили колоночною хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 5-10 % EtOAc/гексани для одержання продукту (R)-трет-бутил 2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-карбоксилату у вигляді жовтої маслянистої речовини (23,9 г, вихід 72 %).



Етап В: Одержання (R)-2-(2, 5-дифторфеніл) піролідину. До (R)-трет-бутил 2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-карбоксилату (23,9 г, 84,4 ммоль) додали 4 н. розчин HCl у диоксані (56,2 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин додали ефір (200 мл), перемішували суміш протягом 10 хвилин. Отриману суспензію відфільтрували, одержавши солянокислу сіль зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (17,2 г). Для одержання вільної основи HCl сіль продукту диспергували в суміші EtOAc (200 мл) і розчину NaOH (100 мл, 2 н. у воді). Шари розділили, і водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти відфільтрували й концентрували для одержання заданого продукту у вигляді рідини (13,2 г, вихід 85 %).

Енантіомірний надлишок (% e.i.) (R)-2-(2,5-дифторфеніл) піролідину визначили в такий спосіб: до розчину (R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідину в етанолі додали надлишок N-(2,4-динітро-5-фторфеніл)-L-аланін амід (FDAA, реагент Марфею). Суміш нагрівали з дефлегматором приблизно дві хвилини. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавили ацетонітрилом і аналізували за допомогою ВЕРХ (стовпчик YMC ODS-AQ 4,6 × 50 мм 3 напівтемних 120Å; рухлива фаза: 5-95 % розчинника В в А; розчинник А: H<sub>2</sub>O/1 % iPrOH/10 mM ацетату амонію, і розчинник В: ACN/1 % iPrOH /10 mM ацетату амонію; швидкість потоку: 2 мл/хв.). Енантіомірний надлишок (% e.i.) визначили по площі піків двох що утворилися діастереомерних похідних. Рацемічний еталон 1:1 приготували по такому ж способі, як описано в цьому документі, замінивши ((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин на (рац)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин). Е.і. % сполуки, зазначеної в заголовку, отриманого так, як описано вище, склав >93 %.

Препарат В

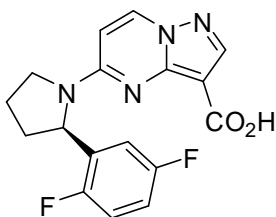


Етил 5-хлорпіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилат

Етап А: Одержання 5-гідроксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. Етил 3-аміно-1Н-піразол-4-карбоксилат (25,0 г, 161 ммоль) й (Е)-етил 3-етоксиакрилат (35,8 мл, 242 ммоль) змішали в ДМФ (537 мл). Додали карбонат цезію (78,7 г, 242 ммоль) і нагрівали суміш до 110 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури й підкислили HOAc до рН 4. Отриманий осад відфільтрували й промили водою й EtOAc, одержавши зазначену в заголовку сполуку у вигляді пухкої білої речовини. Додаткову кількість матеріалу одержали обробкою водою. Фільтрат концентрували для видалення ДМФ, розбавили EtOAc (500 мл) і промили H<sub>2</sub>O. Отриманий осад у шарі EtOAc відфільтрували й промили водою й EtOAc для одержання додаткової кількості продукту. Тверді речовини об'єднали й висушили у вакуумі для одержання етил 5-гідроксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (33,3 г, вихід 100 %) у вигляді пухкої білої речовини. МС (арсі) m/z=206,2 (М-Н).

Етап В: Одержання етил 5-хлорпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. Етил 5-гідроксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (22,7 г, 110 ммоль) суспендували у фосфорил трихлориді (100 мл) і нагрівали з дефлегматором. Після нагрівання протягом 2 годин реакційну суміш остудили й концентрували для видалення надлишку POCl<sub>3</sub>. Залишок розбавили в ДХМ (100 мл) і повільно перемістили в колбу, що містить крижану воду. Суміш розділили, і екстрагували водний шар ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували для одержання етил 5-хлорпіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату (24,2 г, вихід 97,6 %) у вигляді біло-жовтої твердої речовини. МС (арсі) m/z=225,9 (М+Н).

Препарат С



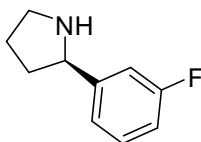
(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонова кислота

Етап А: Одержання (R)-етил 5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-

3-карбоксилату. Суміш етил 5-хлорпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (препарат В, 2,00 г, 8,86 ммоль), (R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідину (препарат А, 1,62 г, 8,86 ммоль), диізопропілетиламіну (3,099 мл, 17,7 ммоль) і бутан-1-олу (2,95 мл, 8,86 ммоль) нагрівали при 100 °С протягом 15 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури й розбавили EtOAc (30 мл) і водою (10 мл). Нерозчинену тверду речовину відфільтрували й промили Et<sub>2</sub>O для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтогарячої твердої речовини (2,13 г). Органічний шар виділили з фільтрату, промили насиченим сольовим розчином (10 мл) і висушили над MgSO<sub>4</sub>. Розчин відфільтрували й концентрували для одержання додаткової кількості твердої речовини, що очистили хроматографією на діоксиді кремнію, використовуючи градієнтне елюювання з 50-100 % EtOAc/гексани. У результаті одержали зазначену в заголовку сполуку (0,50 г) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. Загальний вихід склав 2,63 г, 79,7 %. МС (арсі) m/z=373,1 (M+H).

Етап В: Одержання (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. (R)-етил 5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилат (2,13 г, 5,72 ммоль) суспендували в EtOH (28,6 мл) і нагрівали при 90 °С протягом 20 хвилин (гомогенний). Додали 1 М розчин LiOH у воді (11,4 мл, 11,4 ммоль) і нагрівали реакційну суміш протягом 15 годин при 90 °С. Після охолодження реакційну суміш концентрували, розбавили водою й промили EtOAc для видалення не прореагувавших вихідних матеріалів. Потім водний шар відокремили й підкислили до pH 1 за допомогою 2N HCl. Після екстракції ДХМ і EtOAc об'єднані органічні фракції висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували для одержання (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а] піримідин-3-карбонової кислоти (1,82 г, 92,4 %) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. МС (арсі) m/z=345,0 (M+H).

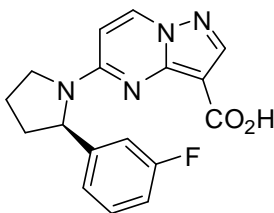
Препарат D



(R)-2-(3-фторфеніл)піролідин

Одержали за способом препарату А, замінивши 2-бром-1,4-дифторбензол на 1-бром-3-фторбензол на етапі А. МС (арсі) m/z=166,0 (M+H). Е.і. % зазначеної в заголовку сполуки склав 94 %.

Препарат E

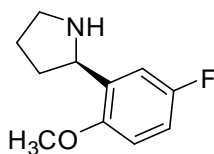


((R)-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонова кислота

Етап А: Одержання (R)-етил 5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. Одержали за способом препарату С, замінивши (R)-2-(2,5-дифторфеніл) піролідин на етапі А на (R)-2-(3-фторфеніл) піролідин. МС (арсі) m/z=355,0 (M+H).

Етап В: Одержання (R)-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. (R)-етил 5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (0,76 г, 2,14 ммоль) суспендували в EtOH (10,7 мл), і нагрівали суміш при 90 °С протягом 20 хвилин (гомогенний). Додали 1 М водяний розчин LiOH (4,29 мл, 4,29 ммоль), і нагрівали реакційну суміш протягом 15 годин при 90 °С. Після охолодження реакційну суміш концентрували, розбавили водою й промили EtOAc для видалення не прореагувавших вихідних матеріалів. Потім водний шар відокремили й підкислили до pH 4 за допомогою 2N HCl. Після екстракції ДХМ і EtOAc об'єднані органічні фракції висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували для одержання (R)-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (0,60 г, вихід 85,7 %) у вигляді склоподібної жовтої речовини. МС (арсі) m/z=327,0 (M+H).

## Препарат F

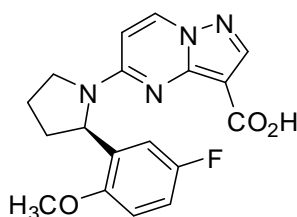


## 5 (R)-2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин

Одержали за способом препарату А, замінивши 2-бром-1,4-дифторбензол на 2-бром-4-фтор-1-метоксифеніл на етапі А. МС (арсі)  $m/z=196,1$  (M+H). Е.і. % зазначеної в заголовку сполуки склав >99 %.

## Препарат G

10



(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло

[1,5-а]піримідин-3-карбонова

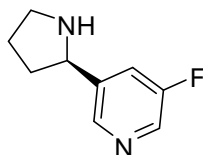
кислота

15

У закритій пробірці змішали етил 5-хлорпіразоло [1,5-а] піримідин-3-карбоксилат (препарат В, 500 мг, 2,22 ммоль), (R)-2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідину гідрохлорид (513 мг, 2,22 ммоль) і диізопропілетиламін (0,774 мл, 4,43 ммоль) в ізопропанолі (2 мл) і нагрівали при 160 °С протягом 3 днів. Додали 2N NaOH (6 мл) і MeOH (5 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 24 годин, а потім нагрівали до 40 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш частково концентрували, обробили насиченим водяним розчином NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), і екстрагували суміш за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти відфільтрували, концентрували й очистили залишок обернено-фазовою хроматографією, елюючи 0-60 % сумішшю ацетонітрил/вода для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді рожевої твердої речовини (254 мг, вихід 32,2 %). МС (арсі)  $m/z=357,0$  (M+H).

25

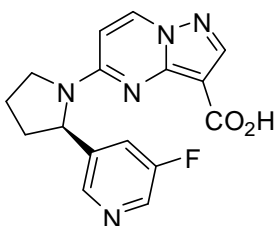
## Препарат H



## 30 (R)-3-фтор-5-(піролідин-2-іл)піридин

Одержали за способом препарату А, замінивши 2-бром-1,4-дифторбензол на 3-бром-5-фторпіридин на етапі А. МС (арсі)  $m/z=167,1$  (M+H). Е.і. % зазначеної в заголовку сполуки склав 92 %.

## Препарат I



35

(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота

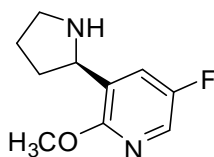
Етап А: Одержання 5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. Етил 5-хлорпіразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (препарат В, 0,50 г, 2,22 ммоль), (R)-3-фтор-5-(піролідин-2-іл)піридину дигідрохлорид (0,53 г, 2,22 ммоль) й

40

диізопропілетиламін (1,46 мл, 8,86 ммоль) змішали в ізопропанолі (2 мл) і нагрівали при 95 °С протягом 70 годин. Неочищений продукт очистили обернено-фазовою хроматографією, елюючи 0-50 % сумішшю ацетонітрил/вода для одержання зазначеної в заголовку сполуки (540 мг, вихід 68,6 %). МС (арсі)  $m/z=356,0$  (M+H).

Етап В: Одержання 5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. Етил 5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (0,540 г, 1,52 ммоль) розчинили в MeOH (20 мл) і обробили 1 н. розчином NaOH (13 мл). Після перемішування протягом 5 днів додали лимонну кислоту (тверду) для підкислення суміші до pH 4-5. Додали насичений водяний розчин NaCl (10 мл) і екстрагували реакційну суміш ДХМ і EtOAc. Об'єднані органічні шари об'єднали для одержання 5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (0,49 г, вихід 99 %). МС (арсі)  $m/z=328,0$  (M+H).

Препарат J

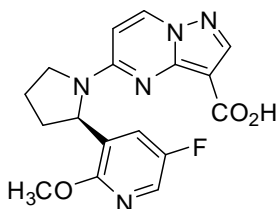


(R)-5-фтор-2-метокси-3-(піролідин-2-іл)піридин

Етап А: Одержання 3-бром-5-фтор-2-метоксипіридину. 3-Бром-5-фторпіридин-2(1H)-он (10,0 г, 52,1 ммоль) і  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (10,0 г, 36,5 ммоль) змішали в толуолі (100 мл) і по краплях додали йодметан (3,89 мл, 62,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, відфільтрували через Целіт і промили тверду речовину толуолом. Фільтрат концентрували, і очистили залишок на силікагелевому стовпчику (5-25 % EtOAc/гексани) для одержання 3-бром-5-фтор-2-метоксипіридину (4,70 г, 43,8 %) у вигляді прозорої маслянистої речовини.

Етап В: Одержання (R)-5-фтор-2-метокси-3-(піролідин-2-іл)піридину. Одержали за способом препарату А, замінивши 2-бром-1,4-дифторбензол на 3-бром-5-фтор-2-метоксипіридин на етапі А. МС (арсі)  $m/z=197,1$  (M+H). Е.і. % зазначеної в заголовку сполуки склав 98 %.

Препарат К



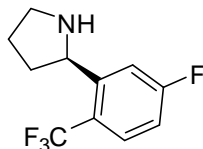
(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота

Етап А: (R)-етил 5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. Етил 5-хлорпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (препарат В, 0,75 г, 3,32 ммоль), (R)-5-фтор-2-метокси-3-(піролідин-2-іл) піридину дигідрохлорид (0,984 г, 3,66 ммоль) й диізопропілетиламін (2,32 мл, 13,3 ммоль) і н-бутанол (1,11 мл) нагрівали при 90 °С протягом 48 годин. Реакційну суміш розбавили EtOAc, і промили суміш водою, насиченим сольовим розчином і насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували й концентрували, одержали темно-жовтогарячу маслянисту речовину. Маслянисту речовину очистили хроматографією на диоксиді кремнію, елюючи 50-80 % градієнтом EtOAc/гексани, для одержання (R)-етил 5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,72 г, вихід 56,2 %) у вигляді жовтої піни. МС (арсі)  $m/z=386,0$  (M+H).

Етап В: (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота. До суспензії (R)-етил 5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,72 г, 1,868 ммоль) в MeOH (9,34 мл) додали 1 н. розчин LiOH (3,74 мл, 3,74 ммоль), і нагрівали реакційну суміш до 70 °С протягом 15 годин. Після охолодження реакційну суміш концентрували, а отриманий залишок розбавили у воді. Після підкислення лимонною кислотою (твердою), водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували й концентрували для одержання (R)-5-(2-

(5-фтор-2-метоксипіридин-2-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонової кислоти (0,67 г, 100 %) у вигляді твердої жовтої речовини. МС (арсі)  $m/z=357,9$  (M+H).

Препарат L



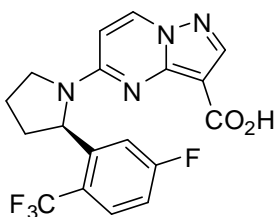
5

(R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідин

Одержали за способом препарату А, замінивши 2-бром-1,4-дифторбензол на 2-бром-4-фтор-1-(трифторметил)бензол на етапі А. МС (арсі)  $m/z=234,1$  (M+H). Е.і. % зазначеної в заголовку сполуки склав 90 %.

10

Препарат М



15

(R)-5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота

Етап А: Одержання (R)-етил 5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил) феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. Етил 5-хлорпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (препарат В, 0,51 г, 2,26 ммоль), (R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл) піролідину гідрохлорид (0,610 г, 2,26 ммоль) й діізопропіллетиламін (1,12 мл, 6,78 ммоль) суспендували в ізопропанолі (2,5 мл) і нагрівали до 120 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш очистили обернено-фазовою хроматографією, елюючи 0-75 % сумішшю ацетонітрil/вода для одержання зазначеної в заголовку сполуки (0,92 г, вихід 96,4 %). МС (арсі)  $m/z=423,0,0$  (M+H).

20

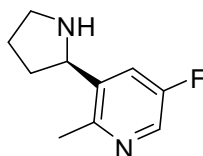
Етап В: Одержання 5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. (R)-етил 5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл) піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (0,92 г, 2,2 ммоль) змішали з 1 н. розчином NaOH (25 мл) і MeOH (40 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, а потім нагріли до 40 °С для завершення реакції. Лимонну кислоту (тверду) додавали до досягнення рН суміші 4-5. Додали насичений сольовий розчин (10 мл) і екстрагували ДХМ і EtOAc. Об'єднані органічні шари концентрували, і очистили неочищений продукт обернено-фазовою силікагелевою колоночною хроматографією, елюючи 0-60 % сумішшю ацетонітрil/вода для одержання 5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил) феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (0,45 г, 52 %). МС (арсі)  $m/z=395,0$  (M+H).

25

30

Препарат N

35



(R)-5-фтор-2-метил-3-(піролідин-2-іл)піридин

Етап А: Одержання 3-бром-5-фтор-2-метилпіридину: 2,3-дибром-5-фторпіридин (5,0 г, 19,6 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,13 г, 0,98 ммоль) і метилборонову кислоту (3,52 г, 58,9 ммоль) змішали в диоксані (50 мл), потім обробили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,13, 58,9 ммоль) і водою (10 мл). Суміш продули N<sub>2</sub>, потім нагрівали до 110 °С у закритій судині протягом 16 годин. Охолоджену суміш розділили між водою (100 мл) і EtOAc (50 мл), шари відокремили. Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 50 мл) і об'єднані органічні фази промили насиченим сольовим розчином (50 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували. Залишок очистили силікагелевою колоночною хроматографією, елюючи 1-3 % сумішшю EtOAc/гексани для одержання продукту у вигляді

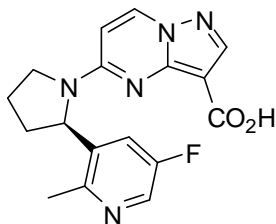
40

45

твердої білої речовини (1,20 г, вихід 32 %). МС (арсі)  $m/z=190,2$  (M+).

Етап В: Одержання (R)-5-фтор-2-метил-3-(піролідин-2-іл) піридину: Одержали за способом препарату А, замінивши 2-бром-1,4-дифторбензол на 3-бром-5-фтор-2-метилпіридин на етапі А. МС (арсі)  $m/z=181,1$  (M+H).

5      Препарат О

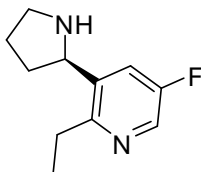


10      (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)      піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота

Етап А: Одержання (R)-етил 5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: До розчину етил 5-гідроксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (препарат В, етап А, 372 мг, 1,8 ммоль) у ДМФ (10 мл) додали (бензотріазол-1-ілокси)трис (диметиламіно) фосфонію гексафторфосфат (874 мг, 1,98 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім обробили ДІЕА (1,57 мл, 8,99 ммоль) і (R)-5-фтор-2-метил-3-(піролідин-2-іл)піридину дигідрохлоридом (455 мг, 1,80 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 годин, суміш розділили між 10 % розчином лимонної кислоти (50 мл) і EtOAc (50 мл). Шари розділили, і екстрагували водний шар EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані органічні фази послідовно промили водою (30 мл), насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), водою (30 мл) і насиченим сольовим розчином (2 × 30 мл), потім висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували. Залишок очистили силікагелевою колоночною хроматографією, елюючи 1 % сумішшю MeOH/ДХМ для одержання продукту у вигляді білої піни (480 мг, вихід 72 %). МС (арсі)  $m/z=370,0$  (M+H).

Етап В: Одержання (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти: До розчину (R)-етил 5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (480 мг, 1,3 ммоль) у суміші ТГФ:MeOH:вода 1:1:1 (30 мл) додали моногідрат гідроксиду літію (164 мг, 3,9 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім концентрували до 1/3 об'єму, підкислили до pH 3-1 н. розчином HCl і екстрагували EtOAc (3 × 30 мл). Об'єднані органічні фази промили насиченим сольовим розчином (20 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували для одержання зазначеної в заголовку продукту у вигляді твердої білої речовини (381 мг, вихід 86 %). МС (арсі)  $m/z=342,0$  (M+H).

Препарат Р

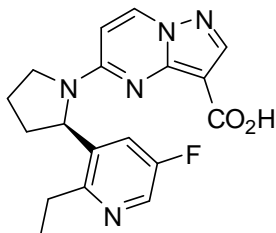


35

(R)-2-етил-5-фтор-3-(піролідин-2-іл)піридин

Одержали за способом препарату N, замінивши метилборонову кислоту на етилборонову кислоту на етапі А. МС (арсі)  $m/z=195,1$  (M+H).

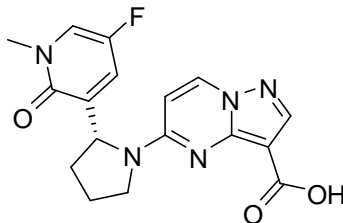
40      Препарат Q



(R)-5-(2-(2-етил-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота

Одержали за способом препарату О, замінивши (R)-5-фтор-2-метил-3-(піролідин-2-іл)піридину дигідрохлорид на (R)-2-етил-5-фтор-3-(піролідин-2-іл)піридину дигідрохлорид на етапі А. МС (арсі)  $m/z=356,0$  (M+H).

Препарат R



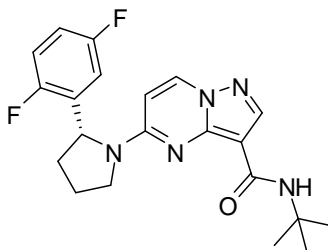
10 (R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота

Етап А: Одержання (R)-етил 5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. До суміші (R)-етил 5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (1,0 г, 2,60 ммоль, препарат ДО, етап А) і АсОН (7,44 мл, 130 ммоль) додали НВr (4,76 мл, 33 вага. % в оцтовій кислоті, 26 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавили EtOAc, промили водою, насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували й концентрували. Неочищений матеріал очистили колоночною хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 2-3 % сумішшю MeOH/ДХМ для одержання зазначеної в заголовку продукту (0,73 г, 76 %). МС (арсі)  $m/z=372,0$  (M+H).

Етап В: Одержання (R)-етил 5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. До суспензії (R)-етил 5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,73 г, 1,97 ммоль) у ДМФ (10 мл) при 0 °С додали LiH (20 мг, 2,36 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин додали розчин MeI (0,56 г, 3,93 ммоль) у ДМФ (2 мл), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш остудили до 0 °С і гасили крижаною водою (30 мл). Суміш екстрагували EtOAc (3х), промили водою й насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували й концентрували. Неочищений матеріал очистили колоночною хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 2,5 % сумішшю MeOH/ДХМ для одержання зазначеної в заголовку продукту (0,64 г, 85 %). МС (арсі)  $m/z=386,0$  (M+H).

Етап С: Одержання (R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. Одержали способом, що описаний в препараті К, етап В, використовуючи (R)-етил 5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат для одержання зазначеної в заголовку сполуки (0,571 г, вихід 96 %). МС (арсі)  $m/z=358,0$  (M+H).

Приклад 1



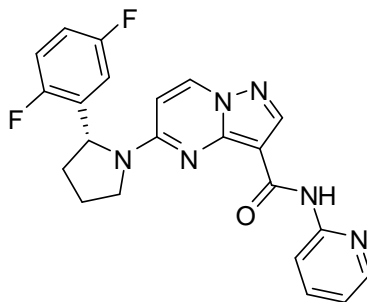
40

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат С, 20,0 мг, 0,058 ммоль) і НАТУ (24,3 мг, 0,064 ммоль) у сухому ДМФ (0,4 мл) додали трет-бутиламін (12,7 мг, 0,174 ммоль), а потім діізопропілетиламін (22,5 мг, 0,174 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 18 годин, а потім додали до  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл) і

перемішали. Суміш екстрагували EtOAc, і промили об'єднані екстракти 1 М розчином HCl, H<sub>2</sub>O, насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і висушили над MgSO<sub>4</sub>. Розчин елюювали через SiOH колонку SPE, елюючи спочатку 50 % сумішшю EtOAc-гексани, а потім EtOAc. Об'єднану суміш в EtOAc концентрували, а залишкову безбарвну склоподібну речовину обробили гексанами й одержали білу суспензію. Гексани видалили, а тверду речовину промили гексанами й висушили у вакуумі для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (20 мг, 90 %). МС (арсі) m/z=400,1 (M+H).

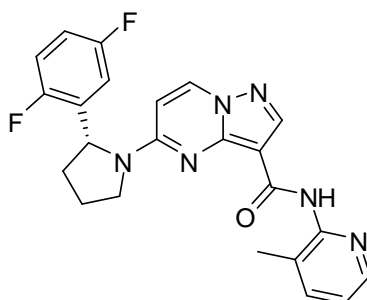
Приклад 2



(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(піридин-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержали способом, що описаний для приклада 1, використовуючи 2-амінопіридин (2 еквіваленти) і нагріваючи при 90 °С протягом 7 годин. Неочищений матеріал очистили SiO<sub>2</sub> колоночною хроматографією (50 % EtOAc-гексани) для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (вихід 45 %). МС (арсі) m/z=421,1 (M+H).

Приклад 3

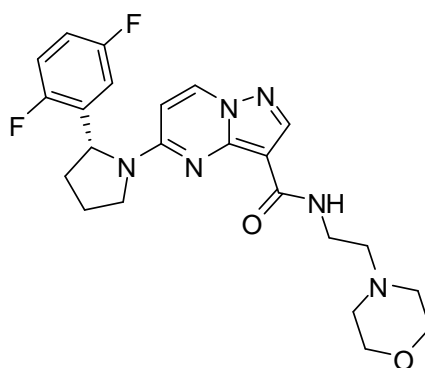


(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(3-метилпіридин-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До суспензії (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат С, 25,0 мг, 0,072 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (1,0 мл) додали тіонілхлорид (0,10 мл) і нагрівали суміш із дефлегматором протягом 4 год. Суміш остудили до кімнатної температури й концентрували до тендітної піни. Піну розчинили в піридині (2 мл), додали 2-аміно-3-метилпіридин (9,3 мг, 0,086 ммоль), і нагрівали суміш при 90 °С протягом 20 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури й випарили піридин. Залишок розділили в 1 М розчині NaOH і EtOAc, перемішали й видалили шар EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc, і промили об'єднані EtOAc фракції H<sub>2</sub>O, насиченим розчином NaCl і висушили над MgSO<sub>4</sub>. Розчин відфільтрували й концентрували, а отриману тверду речовину промили сухим Et<sub>2</sub>O для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (7 мг, 29 %). МС (арсі) m/z=435,1 (M+H).



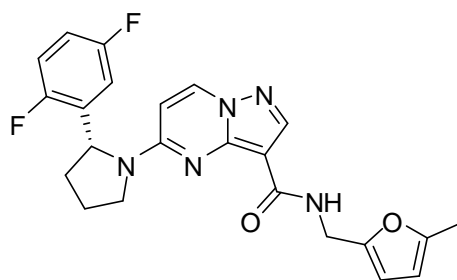
## Приклад 4



5 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(2-морфоліноетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержали способом, що описаний для приклада 1, використовуючи 2-морфоліноетанамід (1,5 еквів.). Об'єднані EtOAc екстракти промили 1 М розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , насиченим розчином  $\text{NaCl}$  і висушили над  $\text{MgSO}_4$ . Розчин відфільтрували через  $\text{SiOH}$  колонку SPE, елюючи спочатку EtOAc, а потім 10 % сумішшю MeOH/EtOAc. Об'єднану суміш в MeOH/EtOAc концентрували, а залишкову безбарвну склоподібну речовину розтерли з гексанами й одержали дрібний білий осад. Розчинник декантирували, а тверду речовину промили гексанами й висушили у вакуумі. У результаті одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (79 %). МС (арсі)  $m/z=457,1$  (M+H).

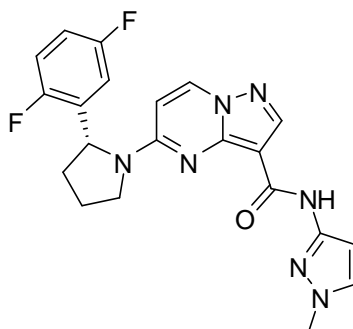
## Приклад 5



20 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-((5-метилфуран-2-іл)метил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержали способом, що описаний для приклада 1, використовуючи (5-метилфуран-2-іл)метанамін (1,5 еквів.). Висушений розчин EtOAc відфільтрували через упакований шар Целіту й концентрували. Залишкову безбарвну склоподібну речовину обробили  $\text{Et}_2\text{O}$  до розчинення, потім розбавили гексанами для одержання білої суспензії. Розчинники декантували, тверду речовину промили гексанами й висушили у вакуумі. У результаті одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (вихід 43 %). МС (арсі)  $m/z=438,1$  (M+H).

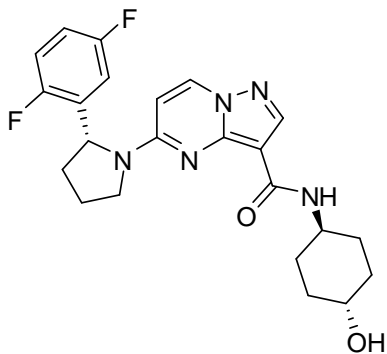
## Приклад 6



(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержали способом, що описаний для приклада 3, використовуючи 1-метил-1Н-піразол-3-амін (1,5 еквів.) при кімнатній температурі протягом 64 годин. Неочищений розчин EtOAc елюювали через SiOH колонку SPE (елювання з EtOAc) і концентрували. Залишкова тверда біла речовина промили 10 % сумішшю Et<sub>2</sub>O-гексани й висушили у вакуумі для одержання зазначеної в заголовку сполуки (вихід 47 %). МС (арсі) m/z=424,1 (M+H).

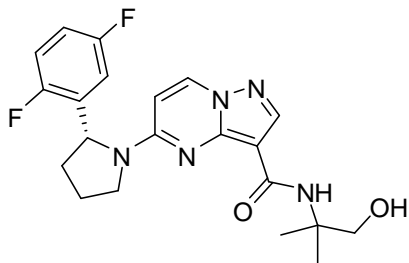
Приклад 7



5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержали способом, що описаний для приклада 1, використовуючи транс-4-аміноциклогексанол (1,5 еквів.). Об'єднані EtOAc екстракти промили 1 М розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, насиченим розчином NaCl і висушили над MgSO<sub>4</sub>. Розчин відфільтрували через шар Целіту й концентрували, а залишкову безбарвну склоподібну речовину обробили гексанами й одержали білу суспензію. Гексани декантирували, а тверду речовину промили гексанами й висушили у вакуумі. У результаті одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (вихід 86 %). МС (арсі) m/z=442,1 (M+H).

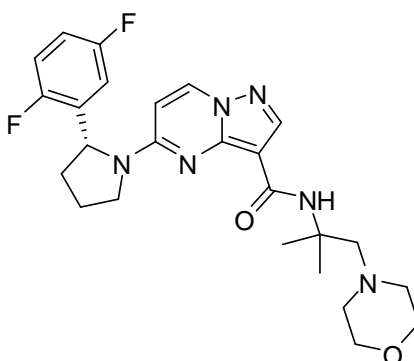
Приклад 8



(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Зазначену сполуку одержали відповідно до прикладу 3, використовуючи 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (4 еквів.). У цьому випадку амін додали до неочищеного хлориду кислоти в ТГФ при 0 °C і перемішували суміш протягом 15 годин, протягом цього часу температура суміші досягла кімнатної температури через 1-2 години. Реакційну суміш розділили в H<sub>2</sub>O і 50 % суміші EtOAc-гексани. Органічний шар видалили, а водний шар екстрагували 50 % сумішшю EtOAc-гексани. Об'єднані органічні фракції промили 1 М розчином NaOH, H<sub>2</sub>O і насиченим розчином NaCl. Розчин висушили над MgSO<sub>4</sub> і елюювали через SiOH колонку SPE, елюючи спочатку 50 % сумішшю EtOAc-гексани, а потім EtOAc. Об'єднану суміш EtOAc концентрували, а залишкову безбарвну склоподібну речовину розчинили в Et<sub>2</sub>O. Додали гексан, і отриману білу суспензію концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (вихід 57 %). МС (арсі) m/z=416,1 (M+H).

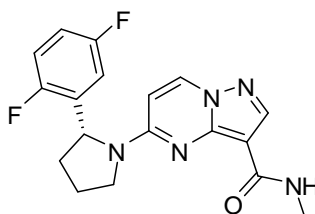
## Приклад 9



5 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(2-метил-1-морфолінопропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Зазначену сполуку одержали відповідно до прикладу 4, використовуючи 2-метил-1-морфолінопропан-2-амін (1,5 еквів.). Цю сполуку виділили у вигляді білої твердої речовини після  $\text{SiO}_2$  хроматографії з використанням EtOAc для елюювання (вихід 83 %). МС (арсі)  $m/z=485,2$  (M+H).

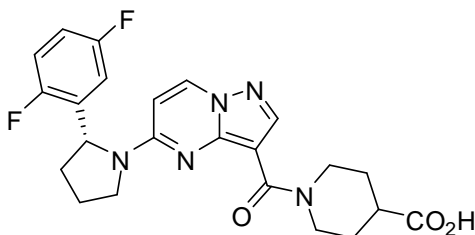
10 Приклад 10



15 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на метиламін для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (34 мг, вихід 83 %). МС (арсі)  $m/z=358,1$  (M+H).

20 Приклад 11



(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоніл)піперідин-3-карбонова кислота

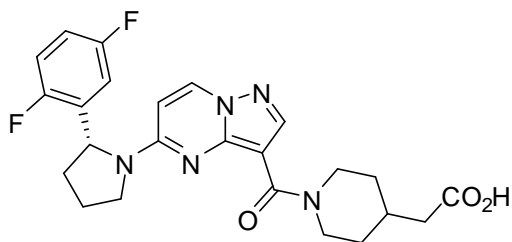
25 Етап А: Одержання ((R)-етил 1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)піперідин-4-карбоксилату: Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на етил піперідин-4-карбоксилат. Неочищений матеріал очистили на препаративній ТСХ пластині, елюючи спочатку EtOAc, а потім 10 % сумішшю MeOH/EtOAc для одержання зазначеної в заголовку сполуки (49 мг, вихід 88 %). МС (арсі)  $m/z=484,1$  (M+H).

30 Етап В: (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)піперідин-4-карбонова кислота: (R)-етил 1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)піперідин-4-карбоксилат (49 мг, 0,10 ммоль) розчинили в суміші ТГФ/MeOH 1:1 (1,0 мл) і додали 1 М розчин LiOH (0,20 мл, 0,20 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, і концентрували реакційну суміш. Залишок розбавили у воді й підкислили суміш 2N HCl. Суміш екстрагували ДХМ і EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{MgSO}_4$ ,

відфільтрували й концентрували. Залишок розтерли з гексанами, і отриману білу суспензію концентрували для одержання кінцевого продукту (43 мг, вихід 92 %) у вигляді твердої білої речовини. МС (арсі)  $m/z=456,1$  ( $M+H$ ).

Приклад 12

5

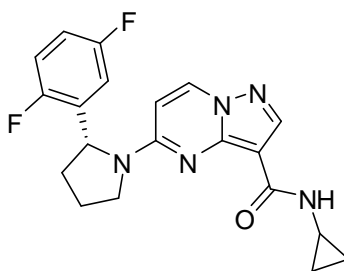


(R)-2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-  
карбоніл)піперідин-4-іл)оцтова кислота

10 Етап А: Одержання (R)-етил 2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)піперідин-4-іл)ацетата: Одержали способом, що описаний в прикладі 11, замінивши етил піперідин-4-карбоксилат на етил 2-(піперідин-4-іл)ацетат на етапі А (48 мг, вихід 83 %). МС (арсі)  $m/z=498,1$  ( $M+H$ ).

15 Етап В: Одержання (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)піперідин-4-іл)оцтової кислоти: Одержали так само, як описано в прикладі 11, етап В, одержали кінцевий продукт (30 мг, вихід 66 %) у вигляді твердої білої речовини. МС (арсі)  $m/z=470,1$  ( $M+H$ ).

Приклад 13

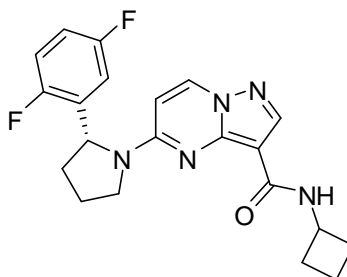


20

(R)-N-циклопропіл-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-  
карбоксамід

25 Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на циклопропанамін. Неочищений матеріал очистили препаративної ТСХ, елюючи EtOAc, а потім 10 % сумішшю MeOH/EtOAc для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (28 мг, вихід 63 %). МС (арсі)  $m/z=384,1$  ( $M+H$ ).

Приклад 14

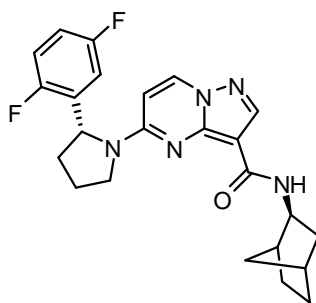


30

(R)-N-циклобутил-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-  
карбоксамід

35 Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на циклобутанамін для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (41 мг, вихід 88 %). МС (арсі)  $m/z=398,1$  ( $M+H$ ).

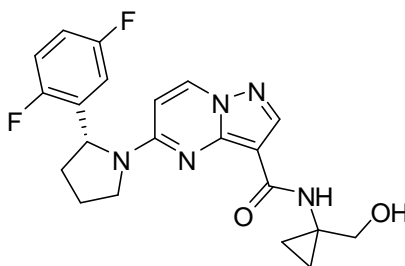
## Приклад 15



5 N-((2S)-біцкло[2.2.1]гептан-2-іл-5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-  
а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на (2R)-  
біцкло[2.2.1]гептан-2-амін. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою  
хроматографією, елюючи 0-100 % сумішшю ацетонітрил/вода для одержання зазначеної в  
10 заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (47 мг, вихід 92 %). МС (арсі)  $m/z=438,2$   
(M+H).

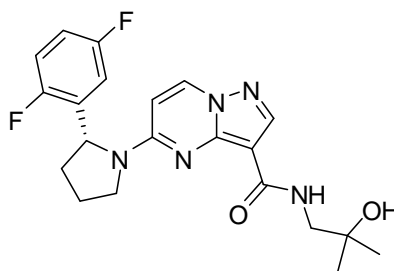
## Приклад 16



15 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(1-гідроксиметил)циклопропіл)піразоло[1,5-  
а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 8, використовуючи (1-  
аміноциклопропіл)метанол (1,5 еквів.) способом, що описаний в прикладі 8. Зазначену в  
20 заголовку сполуку одержали у вигляді твердої білої речовини (вихід 35 %). МС (арсі)  $m/z=414,1$   
(M+H).

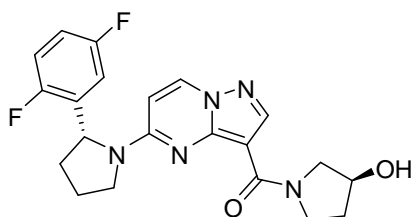
## Приклад 17



25 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піразоло[1,5-  
а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 8, використовуючи 1-аміно-2-метилпропан-2-  
ол (4,0 еквів.). Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді твердої білої речовини (вихід  
30 62 %). МС (арсі)  $m/z=416,1$  (M+H).

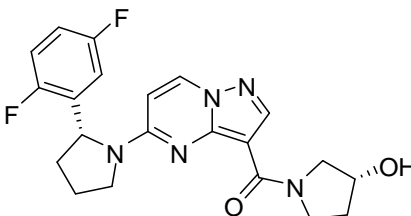
## Приклад 18



5 (5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метанон

Зазначену в заголовку сполуку одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (S)-піролідин-3-ол (2,0 еквів.). Об'єднану суміш EtOAc концентрували, а залишкову безбарвну склоподібну речовину розчинили в EtOAc. Додали гексани, і отриману білу суспензію концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (вихід 42 %). МС (арсі)  $m/z=414,1$  (M+H).

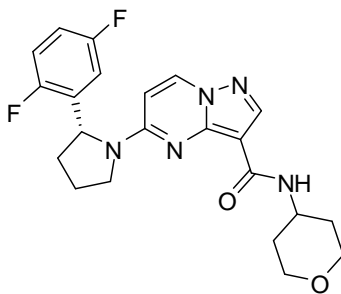
Приклад 19



15 (5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метанон

Одержали способом, що описаний в прикладі 18, використовуючи (R)- піролідин-3-ол (2,0 еквів.). Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді твердої білої речовини (вихід 99 %). МС (арсі)  $m/z=414,1$  (M+H).

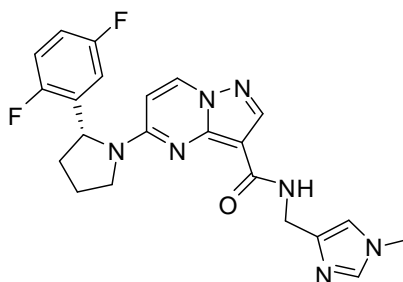
Приклад 20



25 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

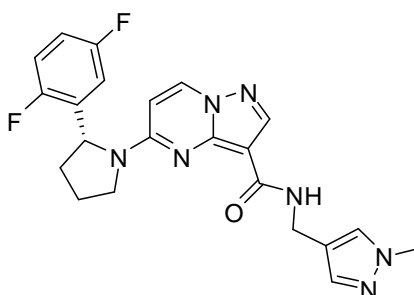
Зазначену в заголовку сполуку одержали за способом приклада 1, використовуючи тетрагідро-2H-піран-4-амін (2,0 еквів.). Об'єднану суміш EtOAc концентрували, а залишкову безбарвну склоподібну речовину розчинили в EtOAc. Додали гексани, і отриману білу суспензію концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (вихід 68 %). МС (арсі)  $m/z=428,1$  (M+H).

## Приклад 21



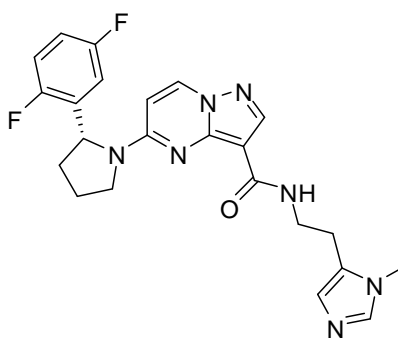
- 5 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)метил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на (1-метил-1H-імідазол-4-іл)метанамін. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою хроматографією, елюючи 0-100 % сумішшю ацетонітрил/вода для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (22 мг, вихід 43 %). МС (арсі)  $m/z=438,1$  (M+H).  
10 Приклад 22



- 15 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-((1-метил-1H-піразол-4-іл)метил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

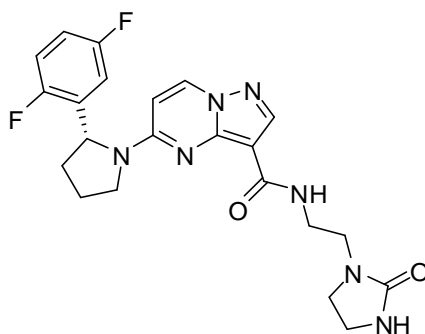
Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на (1-метил-1H-піразол-4-іл) метанамін. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою хроматографією, елюючи 0-100 % сумішшю ацетонітрил/вода для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (34 мг, вихід 67 %). МС (арсі)  $m/z=438,1$  (M+H).  
20 Приклад 23



- 25 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(2-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)етил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на 2-(1-метил-1H-імідазол-5-іл) етанамін. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою хроматографією, елюючи 0-100 % сумішшю ацетонітрил/вода для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (26 мг, вихід 49 %). МС (арсі)  $m/z=452,2$  (M+H).  
30

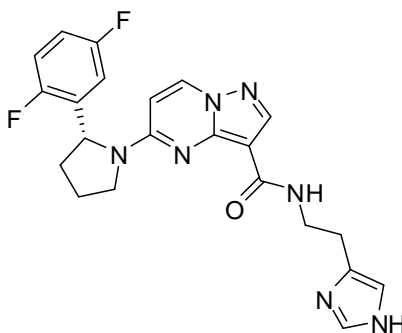
## Приклад 24



5 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(2-(2-оксоімідазолідін-1-іл)етил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на 1-(2-аміноетил)імідазолідін-2-он. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою хроматографією, елюючи 0-100 % сумішшю ацетонітрil/вода для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (23 мг, вихід 43 %). МС (арсі)  $m/z=456,1$  (M+H).

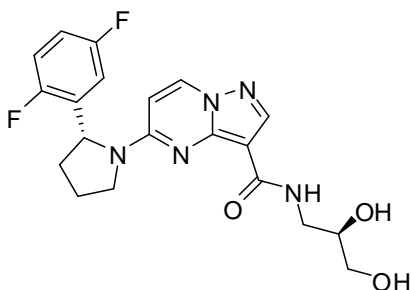
## Приклад 25



15 (R)-N-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)-5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на гістамін. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою хроматографією, елюючи 0-100 % сумішшю ацетонітрil/вода для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (17 мг, вихід 34 %). МС (арсі)  $m/z=438,2$  (M+H).

## Приклад 26

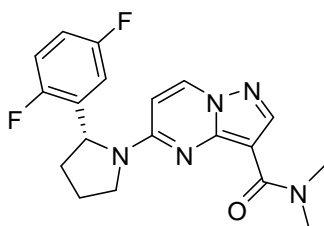


25 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-((R)-2,3-дигідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на ((R)-3-амінопропан-1,2-діол. Неочищений матеріал очистили препаративною ТСХ, використовуючи EtOAc, потім 10 % MeOH/EtOAc для елювання, і одержали зазначену в заголовку сполуку (19 мг, вихід 39 %) у вигляді твердої білої речовини. МС (арсі)  $m/z=418,1$  (M+H).



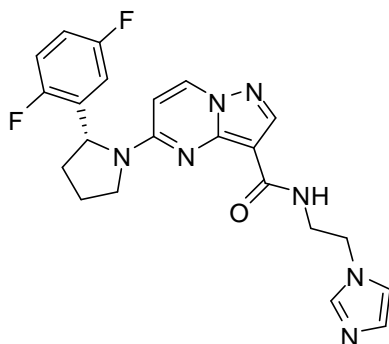
## Приклад 27



- 5 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N,N-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на диметиламін. Неочищений матеріал очистили препаративною ТСХ, елюючи EtOAc, потім 10 % MeOH/EtOAc для одержання зазначеної в заголовку сполуки (7 мг, вихід 19 %) у вигляді твердої білої речовини. МС (арсі)  $m/z=372,1$  (M+H).

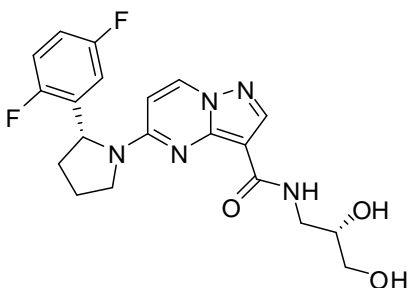
## Приклад 28



- 15 (R)-N-(2-(1H-імідазол-1-іл)етил)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на 2-(1H-імідазол-1-іл)етанаміну дигідробромід. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою хроматографією, елюючи 0-100 % сумішшю ацетонітрил/вода для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (25 мг, вихід 57 %). МС (арсі)  $m/z=438,1$  (M+H).

## Приклад 29

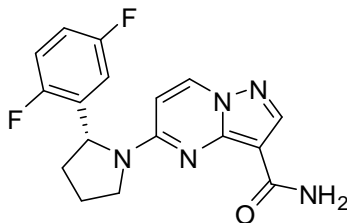


- 25 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((S)-2,3-дигідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Суміш ((R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат С, 400 мг, 1,16 ммоль), НАТУ (486 мг, 1,28 ммоль) й (S)-3-амінопропан-1,2-діола (318 мг, 3,49 ммоль) у сухому ДМФ (3,0 мл) перемішували 1-2 хвилини при кімнатній температурі. Додали диізопропілетиламін (ДІЕА) (0,62 мл, 3,49 ммоль) і продули реакційну суміш  $N_2$ , закрили й перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш додали до  $H_2O$  (15 мл), перемішували й екстрагували EtOAc. Об'єднані EtOAc екстракти промили  $H_2O$ , насиченим розчином  $NaHCO_3$  і висушили над  $MgSO_4$ /активованим вугіллям. Розчин елюювали через  $SiO_2$  колонку, елюючи спочатку EtOAc, а потім 10 % сумішшю

MeOH/EtOAc. Об'єднану суміш 10 % MeOH/EtOAc концентрували, а залишок, безбарвну склоподібну речовину, розчинили в мінімальній кількості  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Додали гексан, а отриману білу суспензію обробили ультразвуком і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (205 мг, 42 %). МС (арсі)  $m/z=418,1$  (M+H).

5 Приклад 30



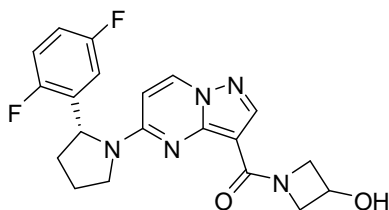
(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід

10 Етап А: Одержання 5-гідроксипіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонітрилу. До суміші 5-аміно-1Н-піразол-4-карбонітрилу (2,70 г, 25,0 ммоль) і  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (16,3 г, 50,0 ммоль) у сухому ДМФ (70 мл) додали етил 3-етоксиакрилат (5,41 г, 37,5 ммоль) і нагрівали суміш при 100 °С протягом 4 годин. Суміш остудили до кімнатної температури, і отриману суспензію вилили в деіонізовану  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл). Отриманий водяний розчин остудили на крижаній лазні й повільно додали концентровану  $\text{HCl}$  при перемішуванні до  $\text{pH} = 3,5$ . Отриманий осад зібрали, промили  $\text{H}_2\text{O}$ , а потім  $\text{Et}_2\text{O}$ . Тверду речовину висушили у вакуумі для одержання продукту у вигляді світло-бежевого порошку (3,87 г, 97 %). МС (арсі)  $m/z=159,0$  (M-1).

15 Етап В: Одержання (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонітрилу. У колбу помістили продукт етапу А (2,80 г, 17,5 ммоль), бензотріазол-1-іл-оксид-трис-(диметиламіно)-фосфонію гексафторфосфат (9,28 г, 21,0 ммоль) і сухий ДМФ (35 ммоль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 хвилин і послідовно (R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін (препарат А, 3,84 г, 21,0 ммоль) і діізопропілетиламін (6,78 г, 62,5 ммоль) (помірковано екзотермічна реакція). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і вилили в  $\text{H}_2\text{O}$  (175 мл). Суміш екстрагували 50 % сумішшю EtOAc-гексани, і об'єднані органічні фракції промили послідовно 1 М розчином  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 М розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і насиченим розчином  $\text{NaCl}$ . Розчин висушили над  $\text{MgSO}_4$ /активованим вугіллям і відфільтрували через короткий шар  $\text{SiO}_2$  (350 мл фільтрувальну лійку, заповнену на 1/4  $\text{SiO}_2$ , покритим шаром  $\text{MgSO}_4$ ), використовуючи для елюювання 50 % суміш EtOAc-гексани. Розчин концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді тендітної білої піни, що подрібнювали для одержання сипучої твердої білої речовини й висушили у вакуумі (5,50 г, 97 %). МС (арсі)  $m/z=326,2$  (M+H).

25 Етап С: Одержання (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. Продукт етапу В (3,00 г, 8,85 ммоль) додали невеликими частинами, протягом 5 хвилин, до концентрованого  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (30 мл), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин (суміш стала гомогенною через 5 хвилин). Розчин повільно додали до охолодженої  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл) при перемішуванні, і екстрагували суміш EtOAc. Об'єднані порції EtOAc промили  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 М розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і насиченим розчином  $\text{NaCl}$ . Розчин EtOAc висушили над  $\text{MgSO}_4$ /активованим вугіллям, відфільтрували через упакований шар Целіту й концентрували для одержання білої піни. Піну розчинили в мінімальній кількості  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і додали гексан для ініціації утворення білого осаду. Суміш концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді сипучої твердої білої речовини після висушування у вакуумі (2,80 г, 92 %). МС (арсі)  $m/z=344,1$  (M+H).

Приклад 31

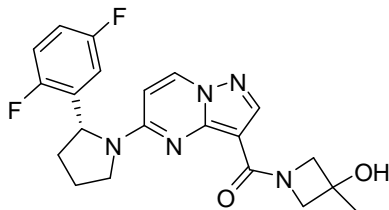


45

(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)(3-гідроксiazетидін-1-іл)метанон

Зазначену в заголовку сполуку одержали за способом приклада 1, використовуючи азетидін-3-олу гідрохлорид (2,0 еквів.). У цьому випадку висушений розчин EtOAc елюювали через SiOH колонку SPE, елюючи спочатку EtOAc, а потім 10 % сумішшю MeOH-EtOAc. Об'єднану суміш MeOH-EtOAc концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (вихід 43 %). МС (арсі)  $m/z=400,0$  (M+H).

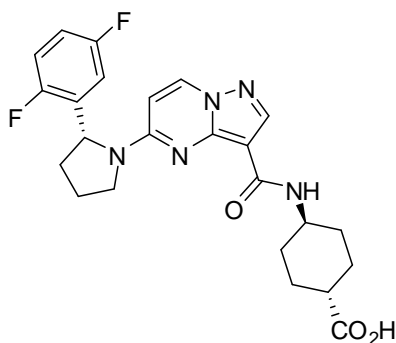
Приклад 32



(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)(3-гідрокси-3-метилазетидін-1-іл)метанон

Зазначену в заголовку сполуку одержали за способом приклада 1, використовуючи 3-метил-азетидін-3-олу трифторацетат (2,0 еквів.). Висушений розчин EtOAc елюювали через SiOH колонку SPE, елюючи спочатку EtOAc, а потім 10 % сумішшю MeOH-EtOAc. Об'єднану суміш MeOH-EtOAc концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (вихід 71 %). МС (арсі)  $m/z=414,1$  (M+H).

Приклад 33



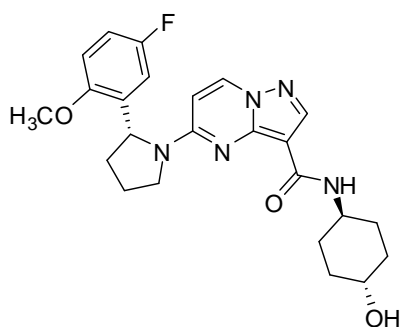
Транс-4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)циклогексанкарбонова кислота

Етап А: Одержання ((транс)-метил 4-аміноциклогексанкарбоксилату гідрохлориду. (Транс)-4-аміноциклогексанкарбонову кислоту (200 мг, 1,40 ммоль) суспендували в MeOH (5,5 мл) і остудили до  $-10^{\circ}\text{C}$ . До суміші по краплях додали  $\text{SOCl}_2$  (204 мкл, 2,79 ммоль), і перемішували суміш протягом 15 хвилин. Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури протягом 15 хвилин, а потім нагрівали з дефлегматором протягом 1 години. Після охолодження суміш концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки (260 мг, вихід 96,1 %). МС (арсі)  $m/z=158,0$  (M+H).

Етап В: Одержання (транс)-метил 4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)циклогексанкарбоксилату. Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на (транс)-метил 4-аміноциклогексанкарбоксилату гідрохлорид. Неочищений матеріал очистили препаративної ТСХ, використовуючи EtOAc, потім 10 % MeOH/EtOAc для елюювання, і одержали зазначену в заголовку сполуку (38 мг, вихід 91 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. МС (арсі)  $m/z=484,1$  (M+H).

Етап С: Одержання (транс)-4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо) циклогексанкарбонової кислоти. Одержали способом, що описаний в прикладі 11, етап В, одержали зазначену в заголовку сполуку (29 мг, вихід 79 %) у вигляді твердої білої речовини. МС (арсі)  $m/z=470,1$  (M+H).

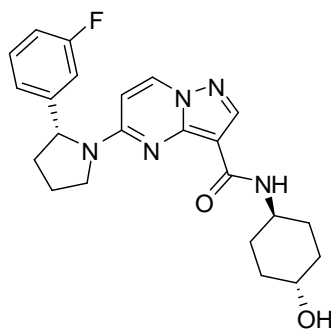
## Приклад 34



5 5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат G) й (транс)-4-аміноциклогексанол. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою  
10 хроматографією, елюючи 0-60 % сумішшю ацетонітрил/вода для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (32 мг, вихід 97 %). МС (арсі)  $m/z=454,1$  (M+H).

## Приклад 35

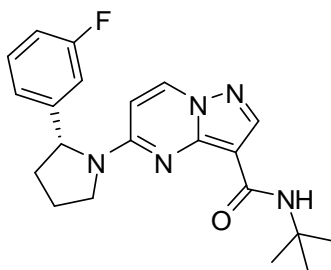


15

5-((R)-2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат E) й (транс)-4-аміноциклогексанол, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої  
20 речовини (31 мг, вихід 62 %). МС (арсі)  $m/z=424,1$  (M+H).

## Приклад 36

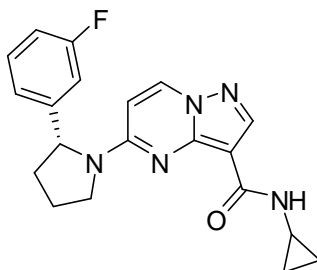


25

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

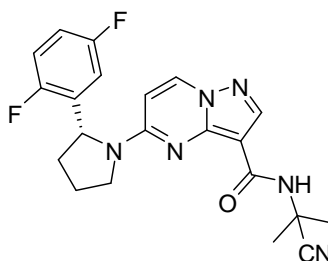
Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат E), одержали  
30 зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (33 мг, вихід 74 %). МС (арсі)  $m/z=382,1$  (M+H).

## Приклад 37



- 5 (R)-N-циклопропіл-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід  
Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат Е) і циклопропіламін, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (23 мг, вихід 54 %). МС (арсі)  $m/z=366,1$  (M+H).

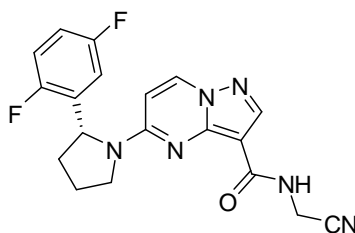
10 Приклад 38



- 15 (R)-N-(2-ціанопропан-2-іл)-5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на 2-аміно-2-метилпропанонітрил. Неочищений матеріал очистили препаративною ТСХ, використовуючи EtOAc, потім 10 % MeOH/EtOAc для елювання, і одержали зазначену в заголовку сполуку (15 мг, вихід 41 %) у вигляді твердої білої речовини. МС (арсі)  $m/z=411,1$  (M+H).

20 Приклад 39

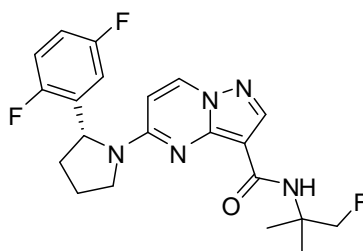


- 25 (R)-N-(ціанометил)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на 2-аміноацетонітрил для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (31 мг, вихід 94 %). МС (арсі)  $m/z=383,0$  (M+H).

Приклад 40

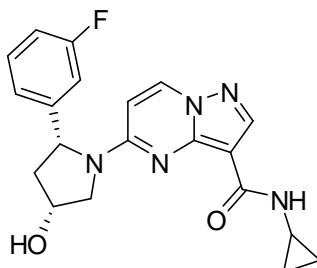
30



(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, замінивши трет-бутиламін на 1-фтор-2-метилпропан-2-амін, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (31 мг, вихід 84 %). МС (арсі)  $m/z=418,0$  (M+H).

Приклад 41



N-циклопропіл-5-((2R, 4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання (R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-хлорбутанонітрилу. Трет-бутилдиметилсиланкарбонітрил (20,0 г, 142 ммоль), (R)-2-(хлорметил)оксиран (13,1 г, 142 ммоль) й тетрабутиламонію ціанід (0,380 г, 1,42 ммоль) змішали й нагрівали при 100 °C протягом 15 годин. Після охолодження неочищену суміш концентрували, а залишок очистили хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 5 % сумішшю EtOAc/гексани для одержання (R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-хлорбутанонітрилу (17,9 г, 54 %) у вигляді прозорої маслянистої речовини.

Етап В: Одержання (R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-(3-фторфеніл)-3,4-дигідро-2H-піролу. (3-фторфеніл)магнію бромід (203 мл, 102 ммоль, 0,5 М у ефірі) повільно додали через шприц до розчину (R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-хлорбутанонітрилу (9,50 г, 40,6 ммоль) у МТБЕ (120 мл). Реакційну суміш перемішували протягом двох годин і повільно, протягом 15 хвилин, додали ДМЕ (35 мл), а потім EtOH (23 мл). Після перемішування протягом ночі додали насичений сольовий розчин (50 мл) і 1 М розчин NaOH (50 мл) і перемішували реакційну суміш 1 година. Реакційну суміш відфільтрували через шар Целіту, і зібрану тверду речовину промили EtOAc. Фільтрат промили 1 н. розчином NaOH і насиченим сольовим розчином, відфільтрували через фазороз'єднувальний папір і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки, що використовували прямо на наступному етапі. МС (арсі)  $m/z=294,2$  (M+H).

Етап С: Одержання (2R, 4R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(3-фторфеніл)піролідину. (R)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5-(3-фторфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол (6,21 г, 21,2 ммоль) розчинили в метанолі (100 мл) і AcOH (10 мл). Реакційну суміш остудили до -78 °C і повільно, невеликими частинами, додали боргідрид натрію (2,00 г, 52,9 ммоль). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури на ніч. Реакційну суміш концентрували, і розбавили залишок EtOAc і 1 н. розчином NaOH. Додали додаткову кількість гранул NaOH для підлучення водного шару. Органічний шар відокремили, а водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували. Маслянисту речовину, що залишилася, очистили хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 5 % сумішшю MeOH/EtOAc для одержання (2R, 4R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(3-фторфеніл)піролідину (4,82 г, 77,1 %) у вигляді коричневої маслянистої речовини. МС (арсі)  $m/z=296,1$  (M+H).

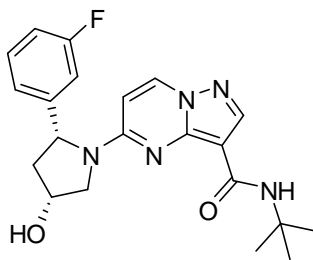
Етап D: Одержання етил 5-((2R, 4R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. Одержали за способом одержання препарату С, використовуючи (2R, 4R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(3-фторфеніл)піролідін на етапі А. МС (арсі)  $m/z=485,1$  (M+H).

Етап Е: Одержання 5-((2R, 4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. Етил 5-((2R, 4R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (205 мг, 0,422 ммоль) суспендували в EtOH (2,0 мл) і додали 1 М розчин LiOH (0,845 мл, 0,845 ммоль). Суміш нагрівали з дефлегматором протягом 4 годин і додали ще одну порцію 1 М розчину LiOH (0,845 мл, 0,845 ммоль). Суміш нагрівали з дефлегматором протягом ночі, остудили до кімнатної температури й концентрували. Залишок розбавили у воді, і обробили суміш 2N HCl до

досягнення рН 1. Суміш екстрагували ДХМ і EtOAc, і об'єднані екстракти висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували й концентрували для одержання 5-((2R, 4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (124 мг, 86 %) у вигляді світло-жовтогарячої твердої речовини.

Етап F: Одержання N-циклопропіл-5-((2R, 4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи 5-((2R, 4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту й замінивши трет-бутиламін на циклопропіламін, одержали кінцевий продукт у вигляді твердої білої речовини (15 мг, вихід 66 %). МС (арсі)  $m/z=382,1$  (M+H).

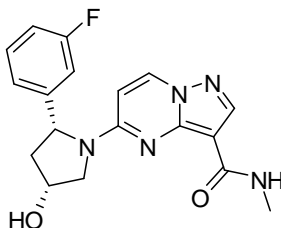
Приклад 42



N-трет-бутил-5-((2R, 4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи 5-((2R, 4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту й трет-бутиламін, одержали кінцевий продукт у вигляді твердої білої речовини (24 мг, вихід 100 %). МС (арсі)  $m/z=398,1$  (M+H).

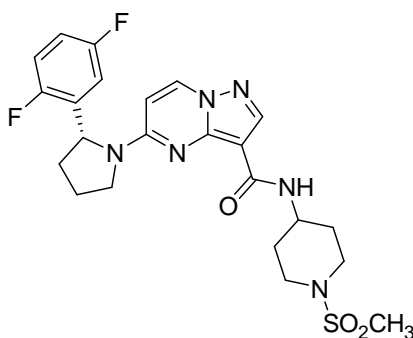
Приклад 43



5-((2R, 4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи 5-((2R, 4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту й метиламін, одержали кінцевий продукт у вигляді твердої білої речовини (9,4 мг, вихід 45 %). МС (арсі)  $m/z=356,1$  (M+H).

Приклад 44

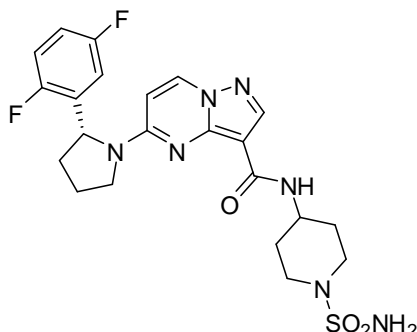


(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(1-(метилсульфоніл)піперідін-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи 1-

(метилсульфоніл)піперидин-4-аміну гідрохлорид (1,5 еквів.). Зазначену в заголовку сполуку виділили у вигляді твердої білої речовини (вихід 83 %) після очищення на  $\text{SiO}_2$  стовпчику (елюючи 50 % сумішшю EtOAc-гексани, потім EtOAc, а потім 10 % сумішшю MeOH-EtOAc). МС (арсі)  $m/z=505,0$  (M+H).

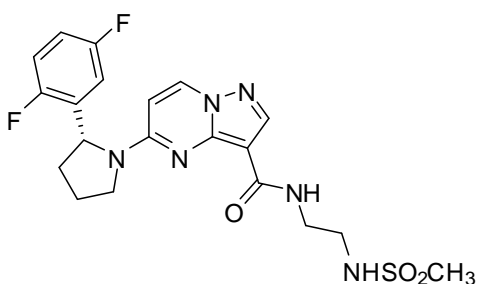
5 Приклад 45



(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(1-сульфамойлпіперидин-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи 4-амінопіперидин-1-сульфонамід (1,5 еквів.). Зазначену в заголовку сполуку виділили у вигляді твердої білої речовини (вихід 80 %) після колоночного очищення на  $\text{SiO}_2$  (елюючи 50 % сумішшю EtOAc-гексани, потім EtOAc, а потім 10 % сумішшю MeOH-EtOAc). МС (арсі)  $m/z=506,0$  (M+H).

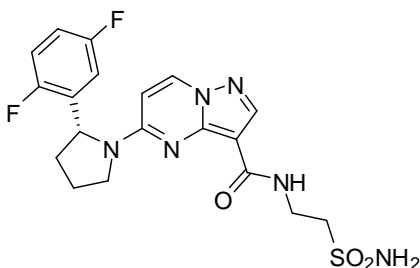
15 Приклад 46



(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(2-(метилсульфонамідо)етил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи N-(2-аміноетил)метансульфонаміду гідрохлорид (2,0 еквів.). Зазначену в заголовку сполуку виділили у вигляді твердої білої речовини (вихід 67 %) після колоночного очищення на  $\text{SiO}_2$  (елюючи 50 % сумішшю EtOAc-гексани, потім EtOAc, а потім 10 % сумішшю MeOH-EtOAc). МС (арсі)  $m/z=465,0$  (M+H).

25 Приклад 47



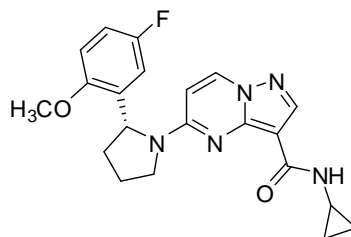
(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(2-сульфамойлетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи 2-аміноетансульфонамід (2,0 еквів.). Зазначену в заголовку сполуку виділили у вигляді твердої білої речовини (вихід 67 %) після колоночного очищення на  $\text{SiO}_2$  (елюючи 50 % сумішшю EtOAc-гексани, потім EtOAc,



а потім 10 % сумішшю MeOH-EtOAc). МС (арсі)  $m/z=451,0$  (M+H).

Приклад 48



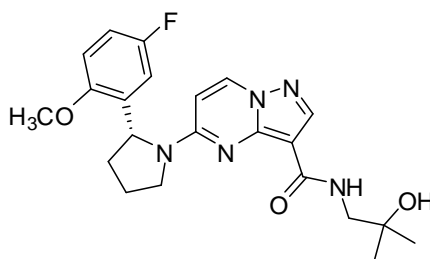
5

(R)- N-Циклопропіл-5-(2-(2-метоксифеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1, 5-а] піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат G) і циклопропіламін, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (19 мг, вихід 68 %). МС (арсі)  $m/z=396,0$  (M+H).

10

Приклад 49



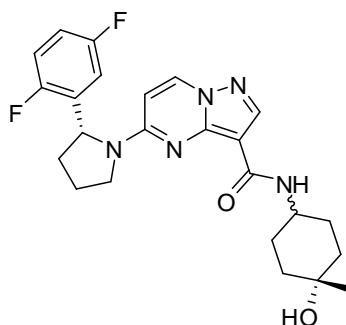
15

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат G) і 1-аміно-2-метилпропан-2-ол, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (17 мг, вихід 55 %). МС (арсі)  $m/z=428,1$  (M+H).

20

Приклад 50



25

5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід (діастереомер 1)

Етап А: Одержання діастереомерних трет-бутил-4-гідрокси-4-метилциклогексил карбаматів. Розчин трет-бутил 4-оксоциклогексилкарбамата (1,20 г, 5,63 ммоль) у сухому ТГФ (28,1 мл, 5,63 ммоль) остидили до  $-78^{\circ}\text{C}$  і додали 3,0 М розчин MeMgCl (5,72 мл, 17,2 ммоль). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 48 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) і концентрували in vacuo. Залишок розбавили у воді й ДХМ, додали тверду лимонну кислоту до поділу фаз. Органічний шар відокремили й промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою й насиченим сольовим розчином. Розчин висушили над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтрували й концентрували для одержання суміші діастереомерних продуктів у вигляді твердої білої речовини. Два діастереомера розділили з

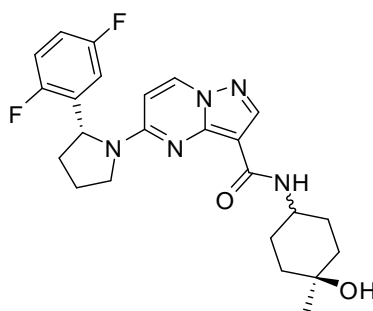
30

35

використанням хроматографії на диоксиді кремнію, елюючи градієнтом 20-80 % EtOAc/гексани: неосновний ізомер (45,1 мг, вихід 7 %), основний ізомер (113 мг, вихід 18 %). МС (арсі)  $m/z=130,0$  ( $M+H-BoC$ ).

Етап В: Одержання 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (діастереомер 1). Неосновний ізомер з етапу А (45,1 мг, 0,197 ммоль) розчинили в ДХМ (1,0 мл) і додали 4 н. розчин HCl у диоксані (492 мкл, 1,97 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години й концентрували для одержання 4-аміно-1-метилциклогексанолу (неосновний ізомер). 4-аміно-1-метилциклогексанол прореагував з (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислотою (препарат С) відповідно до методики, описаної в прикладі 1, для одержання зазначеної в заголовку продукту у вигляді твердої білої речовини (14 мг, вихід 48 %). МС (арсі)  $m/z=456,1$  ( $M+H$ ).

Приклад 51

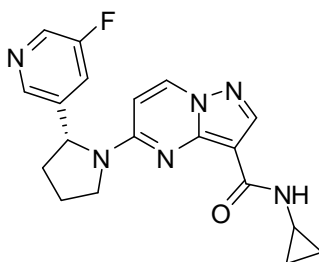


15

5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід (діастереомер 2)

Основний ізомер з етапу А в прикладі 50 (45,1 мг, 0,197 ммоль) розчинили в ДХМ (1,0 мл) і додали 4 н. розчин HCl у диоксані (492 мкл, 1,97 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години й концентрували для одержання 1-метилциклогексанолу (основний ізомер). 4-аміно-1-метилциклогексанол прореагував з (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислотою (препарат С) у відповідності зі способом, описаним у прикладі 1, для одержання зазначеного в заголовку продукту у вигляді твердої білої речовини (10,7 мг, вихід 38 %). МС (арсі)  $m/z=456,1$  ( $M+H$ ).

Приклад 52

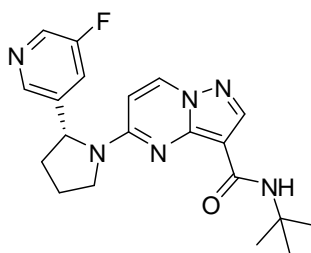


30 (R)-N-циклопропіл-5-(2-(5-фторфеніл-3-іл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину ((R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат І, 30,0 мг, 0,092 ммоль) і НАТУ (52,1 мг, 0,137 ммоль) у сухому ДМФ (0,5 мл) додали циклопропіламін (10,5 мг, 0,183 ммоль), а потім діізопропілетиламін (35,5 мг, 0,275 ммоль). Суміш перемішували під атмосферою  $N_2$  протягом 43 годин. Неочищену суміш очистили обернено-фазовою хроматографією, елюючи 0-50 % сумішшю ацетонітрил/вода для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (26 мг, вихід 78 %). МС (арсі)  $m/z=367,0$  ( $M+H$ ).

35

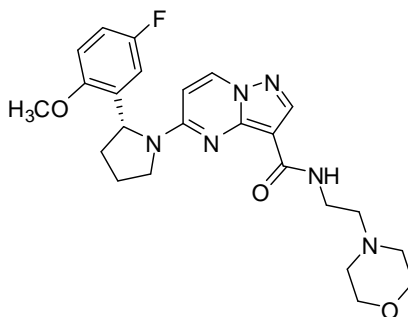
Приклад 53



5 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат І) і 2-амін, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (23 мг, вихід 67 %). МС (арсі)  $m/z=383,1$  (M+H).

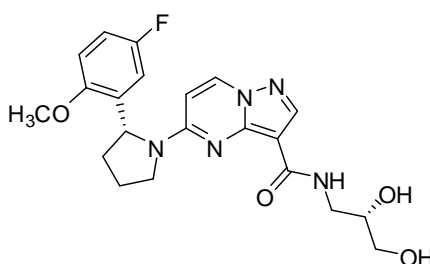
Приклад 54



15 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-морфоліноетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 4, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат G) і 2-морфоліноетанамін (1,5 еквів.). Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді твердої білої речовини (вихід 65 %). МС (арсі)  $m/z=469,1$  (M+H).

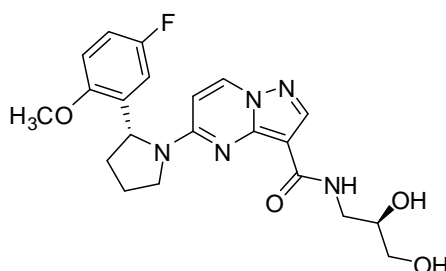
Приклад 55



25 N-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат G) і (S)-3-амінопропан-1,2-діол (2,0 еквів.). Неочищений матеріал очистили колоночною хроматографією на SiO<sub>2</sub>, елюючи EtOAc, потім 10 % MeOH-EtOAc для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (вихід 53 %). МС (арсі)  $m/z=430,1$  (M+H).

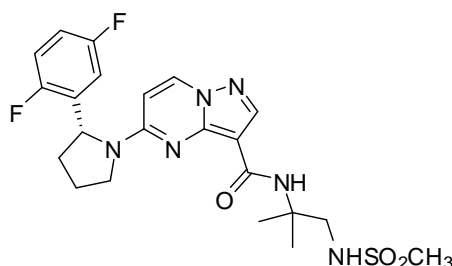
## Приклад 56



5 N-((R)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-  
а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи ((R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат G) й (R)-3-амінопропан-1,2-діол (2,0 еквів.). Неочищений матеріал очистили колоночною хроматографією  
10 на SiO<sub>2</sub>, елюючи EtOAc, потім 10 % MeOH-EtOAc для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (вихід 46 %). МС (арсі) m/z=430,1 (M+H).

## Приклад 57



15 ((R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-метил-1-(метилсульфонамідо)пропан-2-  
іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

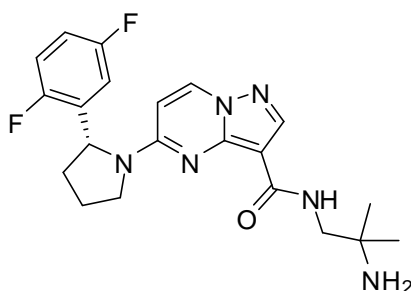
Етап А: Одержання трет-бутил 2-аміно-2-метилпропілкарбамату. Трет-бутил феніл карбонат (0,421 мл, 2,270 ммоль) додали до розчину 2-метилпропан-1,2-діаміну (200 мг, 2,270 ммоль) в EtOH (4,5 мл) і нагрівали реакційну суміш із дефлегматором протягом ночі. Суміш концентрували, і розбавили залишок водою. Суміш підкислили 2N HCl до pH 4 і промили ДХМ. Водний шар обробили 1 M розчином NaOH (2 мл) і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари висушили над MgSO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували для одержання трет-бутил 2-аміно-2-метилпропілкарбамату (158 мг, вихід 37 %) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. МС (арсі) m/z=188,9 (M+H).

Етап В: Одержання (R)-трет-бутил 2-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)-2-метилпропілкарбамату. Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи трет-бутил 2-аміно-2-метилпропілкарбамат для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної маслянистої речовини (109 мг, вихід 100 %). МС (арсі) m/z=515,2 (M+H).

Етап С: Одержання (R)-N-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду гідрохлориду. (R)-трет-бутил 2-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)-2-метилпропілкарбамат (109 мг, 0,212 ммоль) розчинили в ДХМ (1,0 мл) і додали 4 н. розчин HCl у диоксані (0,530 мл, 2,12 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки (105 мг). МС (арсі) m/z=415,2 (M+H).

Етап D: Одержання ((R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-метил-1-(метилсульфонамідо)пропан-2-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. (R)-N-(1-аміно-2-метилпропан-2-іл)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду гідрохлорид (24,0 мг, 0,0532 ммоль) розчинили в ДХМ (0,53 мл) і послідовно додали триетиламін (15,2 мкл, 0,109 моль), а потім MeSO<sub>2</sub>Cl (4,34 мкл, 0,0559 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і розбавили EtOAc. Суміш промили водою й насиченим сольовим розчином і висушили над MgSO<sub>4</sub>. Розчин відфільтрували й концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки (8,0 мг, вихід 30 %) у вигляді  
45 твердої білої речовини. МС (арсі) m/z=493,1 (M+H).

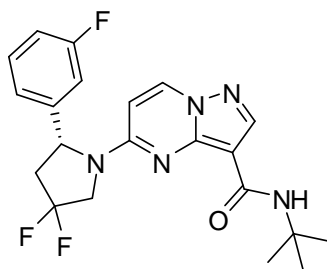
## Приклад 58



- 5 (R)-N-(2-аміно-2-метилпропіл)-5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи 2-метилпропан-1,2-діамін. Неочищену суміш очистили обернено-фазовою хроматографією, елюючи 0-100 % сумішшю ацетонітрил/вода для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (3,9 мг, вихід 6,0 %). МС (арсі)  $m/z=415,1$  (M+H).

## Приклад 59

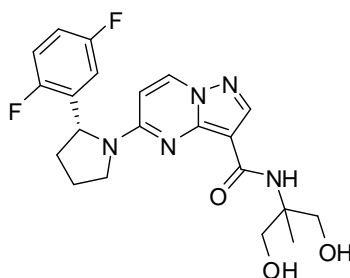


- 15 (R)-N-трет-бутил-5-(4,4-дифтор-2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання (R)-N-трет-бутил-5-(2-(3-фторфеніл)-4-оксопіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: N-трет-бутил-5-((2R, 4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідрокіпіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід (приклад 42, 10 мг, 0,025 ммоль) і реактив Десс-Мартіна (16 мг, 0,038 ммоль) у ДХМ (2,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додали 1 н. розчин NaOH (2,5 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 30 хвилин. Додали насичений сольовий розчин (2,5 мл) і відфільтрували реакційну суміш через фазороз'єднувальний скляний фільтр, промиваючи декількома порціями ДХМ. Розчин ДХМ концентрували, а залишок очистили обернено-фазовою хроматографією (20-70 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (2,7 мг, вихід 27 %) у вигляді прозорої маслянистої речовини. МС (арсі)  $m/z=396,0$  (M+H).

Етап В: Одержання (R)-N-трет-бутил-5-(4,4-дифтор-2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: (R)-N-трет-бутил-5-(2-(3-фторфеніл)-4-оксопіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід (1,40 мг, 3,54 мкмоль) й біс-(2-метоксиетил)аміносери трифторид (1,57 мг, 7,08 мкмоль) змішали у ДХМ (2,0 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Додали 1 н. розчин NaOH (1,0 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 30 хвилин. Додали насичений сольовий розчин (1,0 мл) і відфільтрували суміш через фазороз'єднувальний скляний фільтр, промиваючи декількома порціями ДХМ. Розчин ДХМ концентрували, а залишок очистили обернено-фазовою хроматографією (0-70 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (1,30 мг, вихід 88,0 %) у вигляді твердої білої речовини. МС (арсі)  $m/z=418,1$  (M+H).

## Приклад 60

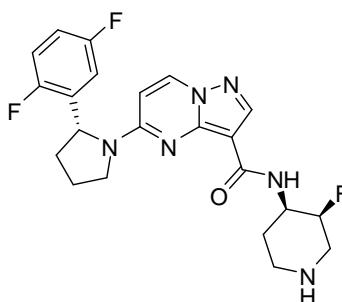


5 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(1,3-дигідрокси-2-метилпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи 2-аміно-2-метилпропан-1,3-діол (2,0 еквів.). Неочищений матеріал очистили колоночною хроматографією на SiO<sub>2</sub>, елюючи EtOAc, потім 10 % MeOH-EtOAc для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді

10 твердої білої речовини (вихід 54 %). МС (арсі) m/z=432,1 (M+H).

## Приклад 61



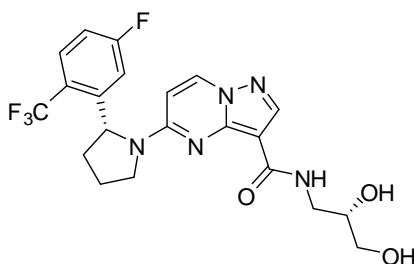
15 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((3S, 4R)-3-фторпіперідин-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду гідрохлорид

Етап А: Одержання (3S, 4R)-трет-бутил 4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)-3-фторпіперідин-2-карбоксилату. Одержали

20 способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (3S, 4R)-трет-бутил 4-аміно-3-фторпіперідин-1-карбоксилат (1,5 еквів.). Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді твердої білої речовини (вихід 79 %). МС (арсі) m/z=545,21 (M+H).

Етап В: Одержання 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл) піролідин-1-іл)-N-((3S, 4R)-3-фторпіперідин-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду гідрохлориду. До розчину сполуки, зазначеної в заголовку етапу А (50,0 мг, 0,092 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) додали 4 М розчин HCl у диоксані (0,460 мл, 1,85 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 6 годин (утворився білий осад). Суміш розбавили сухим Et<sub>2</sub>O (2 об'єми) і обробили ультразвуком для одержання тонкої білої суспензії. Тверду речовину зібрали, промили сухим Et<sub>2</sub>O і висушили під вакуумом для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (42 мг, вихід 95 %). МС (арсі) m/z=445,1 (M+H).

30 Приклад 62

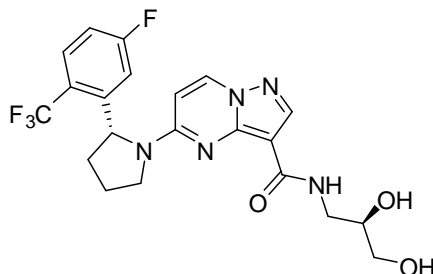


35 N-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-

(трифторметил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат М) й (S)-3-амінопропан-1,2-діол. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-60 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (26 мг, вихід 73 %). МС (арсі)  $m/z=468,1$  (M+H).

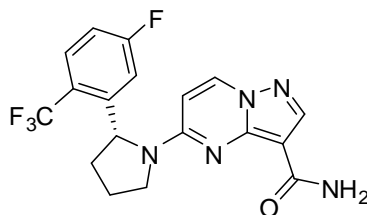
5 Приклад 63



10 N-((R)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат М) й (R)-3-амінопропан-1,2-діол. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-60 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (34 мг, вихід 73 %). МС (арсі)  $m/z=468,1$  (M+H).

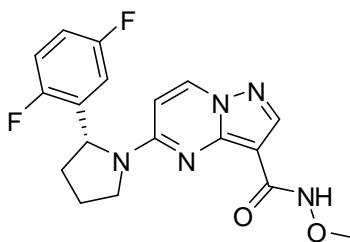
15 Приклад 64



20 (R)-5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат М) і хлорид амонію. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-60 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (23 мг, вихід 78 %). МС (арсі)  $m/z=394,0$  (M+H).

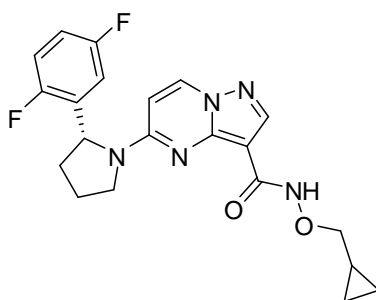
25 Приклад 65



30 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-метоксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід  
Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи О-метилгідроксиаміну гідрохлорид (2,0 еквів.). Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді твердої білої речовини (вихід 53 %). МС (арсі)  $m/z=374,1$  (M+H).

35

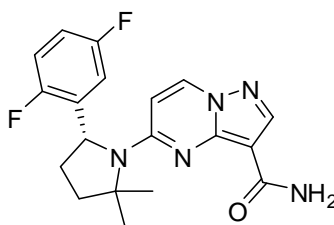
## Приклад 66



5 (R)-N-(циклопропілметокси)-5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи О-(циклопропілметил)гідроксиамін (2,0 еквів.). Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді твердої білої речовини (вихід 31 %). МС (арсі)  $m/z=414,1$  (M+H).

10 Приклад 67



15 (R)-5-(5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпіролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання (R)-трет-бутил 5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметил піролідин-1-карбоксилату. Одержали способом, що описаний для одержання препарату А, Етап А, замінивши трет-бутил піролідин-1-карбоксилат на трет-бутил 2,2-диметилпіролідин-1-карбоксилат, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (640 мг, вихід 37 %). МС (арсі)  $m/z=212,1$  (M+H-Вос).

20 Етап В: Одержання (R)-5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпіролідину гідрохлориду. Одержали способом, що описаний для одержання препарату А, етап В, використовуючи (R)-трет-бутил 5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметил піролідин-1-карбоксилат для одержання зазначеної в заголовку сполуки (420 мг, вихід 97 %). МС (арсі)  $m/z=212,1$  (M+H).

25 Етап С: Одержання (R)-етил 5-(5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. У пробірку для роботи під тиском помістили (R)-5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпіролідину HCl соль (300 мг, 1,21 ммоль), діізопропіллетиламін (423 мкл, 2,42 ммоль), етил 5-хлорпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (273 мг, 1,21 ммоль) і ізопропанол (2,0 мл). Пробірку закрили, і нагрівали суміш при 160 °C протягом 3 днів. Додали додаткова кількість етил 5-хлорпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (273 мг, 1,21 ммоль) і нагрівали реакційну суміш при 160 °C 2 дні. Реакційну суміш концентрували, а залишок очистили обернено-фазовою ВЕРХ (елюючи сумішшю 0-60 % ацетонітрил/H<sub>2</sub>O) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (136 мг, вихід 28 %) у вигляді твердої бежевої речовини. МС (арсі)  $m/z=401,1$  (M+H).

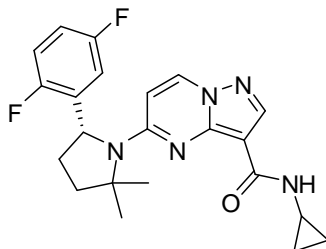
35 Етап D: Одержання ((R)-5-(5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. (R)-етил 5-(5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (136 мг, 0,340 ммоль) розчинили в MeOH (5,0 мл) і додали 1 н. розчин NaOH (3,40 мл, 3,40 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів, а потім нагрівали з дефлегматором 4 години. Реакційну суміш остудили, вилили в суміш насиченого сольового розчину (10 мл) і 2N HCl (5 мл), і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти відфільтрували через фазороз'єднувальний папір і концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки (123 мг, вихід 97 %) у вигляді твердої бежевої речовини. МС (арсі)  $m/z=373,0$  (M+H).

40 Етап Е: Одержання (R)-5-(5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи



(R)-5-(5-(2,5-(дифторфеніл)-2,2-диметилпіролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту й хлорид амонію. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-70 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (8,5 мг, вихід 33 %). МС (арсі)  $m/z=372,1$  (M+H).

5 Приклад 68



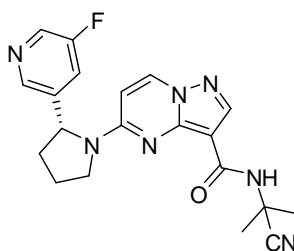
(R)-N-циклопропіл-5-(5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

10

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту й циклопропіламін на етапі D. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-75 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (11 мг, вихід 39 %). МС (арсі)  $m/z=412,1$  (M+H).

15

Приклад 69



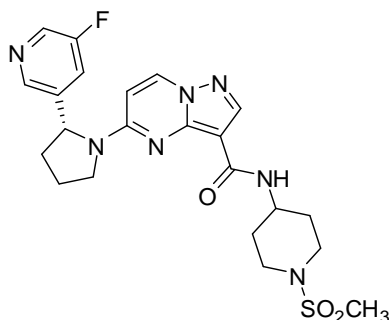
(R)-N-(2-ціанопропан-2-іл)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

20

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат I) і 2-аміно-2-метилпропанонітрил, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (21 мг, вихід 57 %). МС (арсі)  $m/z=394,1$  (M+H).

25

Приклад 70



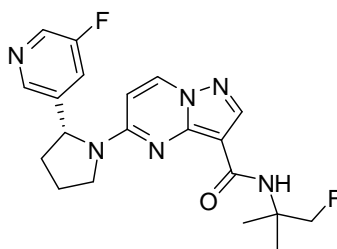
(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

30

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи ((R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат I) і 1-(метилсульфоніл)піперидин-4-амін, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (44 мг, вихід 100 %). МС (арсі)  $m/z=488,1$  (M+H).

35

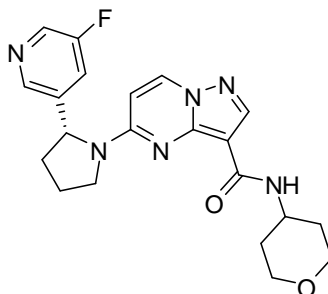
## Приклад 71



5 (R)-N-(1-(5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-  
а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат І) і 2-амін, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (37 мг, вихід 100 %). МС (арсі)  $m/z=401,0$  (M+H).

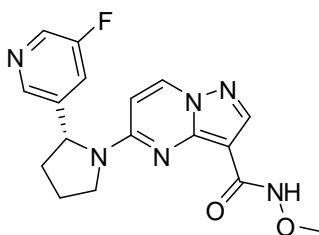
## Приклад 72



15 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піразоло[1,5-  
а]піримідин-3-карбоксамід

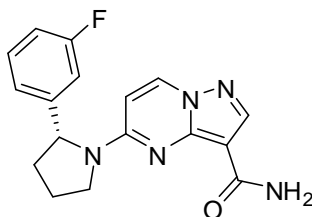
Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат І) і тетрагідро-2Н-піран-4-амін, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (34 мг, вихід 90 %). МС (арсі)  $m/z=411,1$  (M+H).

## Приклад 73



25 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-метоксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід  
Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи ((R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат І) і О-метилгідроксиамін, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (15 мг, вихід 35 %). МС (арсі)  $m/z=357,0$  (M+H).

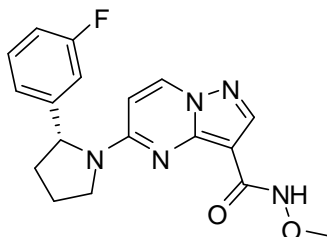
## Приклад 74



5 (R)-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До суспензії ((R)-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової  
кислоти (препарат Е, 50,0 мг, 0,153 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (1,0 мл) додали тіонілхлорид (182 мг, 1,53  
ммоль) і нагрівали суміш із дефлегматором протягом 4 годин (стала гомогенної через 5 хвилин).  
Суміш остудили до кімнатної температури й концентрували до тендітної піни. Піну розчинили в  
10 сухому ТГФ (2 мл) і додали диметиламінопіридин (ДМАП) (3,74 мг, 0,031 ммоль). Через суміш  
продували безводний аміак при перемішуванні протягом 5 хвилин. Реакційну ємність закрили, і  
перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш додали до  
 $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл) і екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти промили 1 М розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  і  
насиченим розчином NaCl. Розчин висушили над  $\text{MgSO}_4$ /активованим вугіллям і відфільтрували  
15 через шар  $\text{SiO}_2$  (для елюювання використовували EtOAc, потім 10 % MeOH/EtOAc). Розчин  
концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини  
(38 мг, 76 %). МС (арсі)  $m/z=326,0$  (M+H).

## Приклад 75

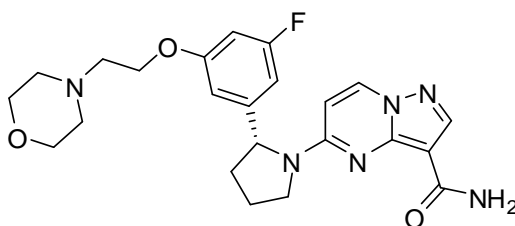


20

((R)-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)-N-метоксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До суспензії (R)-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової  
кислоти (препарат Е, 50,0 мг, 0,153 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (1,5 мл) додали тіонілхлорид (182 мг, 1,53  
25 ммоль) і нагрівали суміш із дефлегматором протягом 4 годин (до гомогенного стану). Суміш  
остудили до кімнатної температури й концентрували до тендітної бежевої піни. Додали ДМАП  
(3,7 мг, 0,031 ммоль), метилгідроксиламіну HCl (38,4 мг, 0,460 ммоль) і сухий ТГФ (2 мл) і  
перемішали. Додали діізопропілетиламін (79,2 мг, 0,613 ммоль) і продули реакційну суміш  $\text{N}_2$ , і  
перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розбавили  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл) і  
30 екстрагували EtOAc, об'єднані екстракти промили 1 М розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  і насиченим  
розчином NaCl. Розчин висушили над  $\text{MgSO}_4$ /активованим вугіллям і відфільтрували через шар  
 $\text{SiO}_2$ , елюючи EtOAc. Суміш концентрували до одержання білої піни, що розчинили в  
мінімальній кількості  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і обробили сухими гексанами до одержання білої суспензії. Суміш  
концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини  
35 (42 мг, 77 %). МС (арсі)  $m/z=356,0$  (M+H).

## Приклад 76



40 (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфоліноетокси)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-  
карбоксамід

Етап А: Одержання (R)-трет-бутил 2-(3-фтор-5-гідроксифеніл)піролідин-1-карбоксилату. Одержали способом, що описаний для препарату А, етап А, замінивши 2-бром-1,4-дифторбензол на 3-бром-5-фторфенілуцетат для одержання зазначеної в заголовку сполуки (10,3 г, вихід 62 %). МС (арсі)  $m/z=182,1$  (M+H-Вос).

Етап В: Одержання (R)-3-фтор-5-(піролідин-2-іл) фенолу гідрохлориду. До розчину (R)-трет-бутил 2-(3-фтор-5-гідроксифеніл)піролідин-1-карбоксилату (10,3 г, 36,5 ммоль) у ДХМ (20 мл) додали 4 н. розчин НСІ у диоксані (36,5 мл, 146 ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 15 годин. Отриманий осад відфільтрували й промили ДХМ для одержання (R)-3-фтор-5-(піролідин-2-іл)фенолу гідрохлориду (5,81 г, вихід 73,3 %).

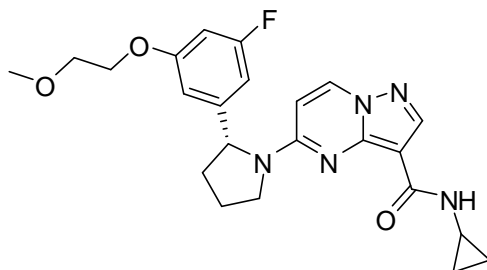
Етап С: Одержання (R)-етил 5-(2-(3-фтор-5-гідроксифеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. Одержали способом, що описаний для препарату С, етап А, використовуючи (R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин й (R)-3-фтор-5-(піролідин-2-іл)фенолу гідрохлорид. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-60 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (775 мг, вихід 94 %). МС (арсі)  $m/z=370,9$  (M+H).

Етап D: Одержання (R)-етил 5-(2-(3-фтор-5-(2-морфоліноетокси) феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату. (R)-етил 5-(2-(3-фтор-5-гідроксифеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (167 мг, 0,451 ммоль), 4-(2-хлоретил)морфоліна гідрохлорид (168 мг, 0,902 ммоль) і  $K_2CO_3$  (312 мг, 2,25 ммоль) суспендували в ДМФ (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Неочищену реакційну суміш очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-60 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (218 мг, вихід 100 %). МС (арсі)  $m/z=484,1$  (M+H).

Етап Е: Одержання (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфоліноетокси) феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. Одержали, використовуючи умови гідролізу, описані для препарату 3, етап В. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-40 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (208 мг, вихід 94 %). МС (арсі)  $m/z=456,1$  (M+H).

Етап F: Одержання (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфоліноетокси) феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксаміду. Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфоліноетокси) феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонову кислоту й хлорид амонію, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (19 мг, вихід 69 %). МС (арсі)  $m/z=455,1$  (M+H).

Приклад 77



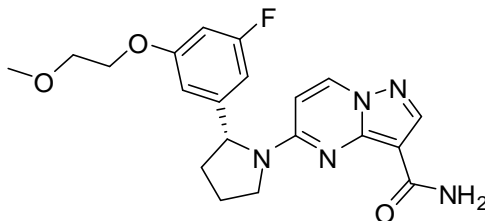
(R)-N-циклопропіл-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиетокси)феніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання 5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиетокси)феніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. (R)-етил 5-(2-(3-фтор-5-гідроксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (приклад 76, етап В, 174 мг, 0,470 ммоль), 1-бром-2-метоксиетан (196 мг, 1,41 ммоль) і  $K_2CO_3$  (325 мг, 2,35 ммоль) суспендували в ДМФ (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Неочищену реакційну суміш очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-60 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (183 мг, вихід 91 %). МС (арсі)  $m/z=429,0$  (M+H).

Етап В: Одержання (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиетокси) феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. (R)-етил 5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиетокси)феніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (178 мг, 0,415 ммоль) суспендували в суміші 1 N NaOH (5 мл) і MeOH (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції й гасили 2N HCl (25 мл). Суміш екстрагували етилацетатом, і концентрували об'єднані органічні фракції для одержання зазначеної в заголовку сполуки (177 мг, вихід 100 %). МС (арсі)  $m/z=401,0$  (M+H).

- Етап С: Одержання ((R)-N-циклопропіл-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиетокси)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксаміду. Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиетокси)феніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту й циклопропіламін, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (16 мг, вихід 52 %). МС (арсі)  $m/z=440,1$  (M+H).

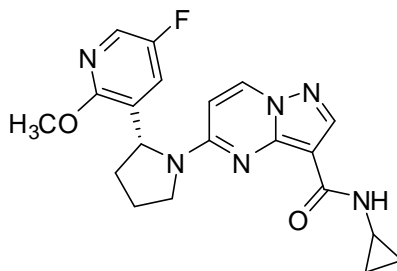
Приклад 78



- 10 (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксиетокси)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 77, використовуючи хлорид амонію на етапі С. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-60 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (16 мг, вихід 53 %). МС (арсі)  $m/z=400,1$  (M+H).

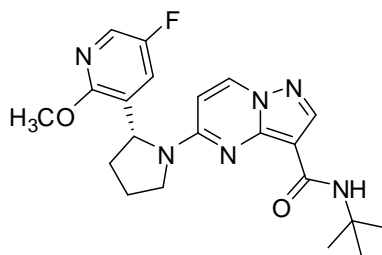
- 15 Приклад 79



- 20 (R)-N-циклопропіл-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат К) і циклопропанамін. Об'єднані органічні екстракти концентрували, а залишок очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-70 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (19 мг, вихід 57 %). МС (арсі)  $m/z=397,0$  (M+H).

- 25 Приклад 80

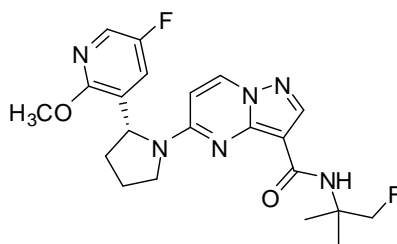


- 30 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат К). Об'єднані органічні екстракти концентрували, а залишок очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-80 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (23 мг, вихід 68 %). МС (арсі)  $m/z=413,0$  (M+H).

- 35

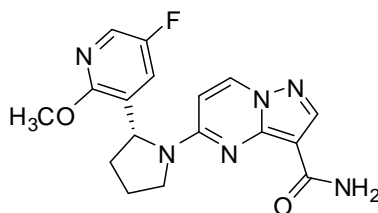
## Приклад 81



5 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат К) й 1-фтор-2-метилпропан-2-амін. Об'єднані органічні екстракти концентрували, а залишок  
10 очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-90 % ацетонітрil/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (28 мг, вихід 78 %). МС (арсі)  $m/z=431,0$  (M+H).

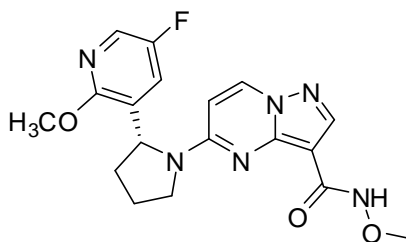
## Приклад 82



15 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат ДО) і 7 н. розчин  $\text{NH}_3$  в MeOH. Об'єднані органічні екстракти концентрували, а залишок очистили  
20 обернено-фазовою ВЕРХ (0-80 % ацетонітрil/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (15 мг, вихід 38 %). МС (арсі)  $m/z=357,0$  (M+H).

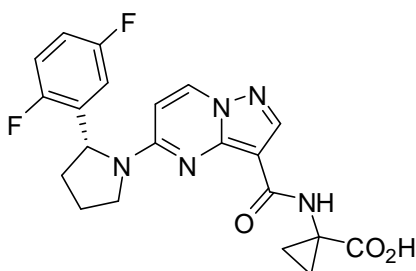
## Приклад 83



25 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-метоксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 1, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат К) і О-метилгідроксиамін. Об'єднані органічні екстракти концентрували, а залишок очистили  
30 обернено-фазовою ВЕРХ (0-80 % ацетонітрil/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (29 мг, вихід 67 %). МС (арсі)  $m/z=387,0$  (M+H).

## Приклад 84

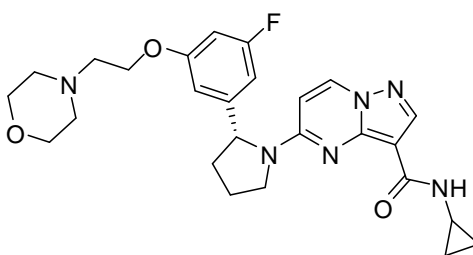


5 (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)циклопропанкарбонова кислота

Етап А: Одержання (R)-етил 1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо) циклопропанкарбоксилату. Використовуючи 1-аміноциклопропанкарбоксилату гідрохлорид (2,0 еквів.) у способі, описаному для синтезу в прикладі 1, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (вихід 61 %). МС (арсі)  $m/z=456,1$  (M+H).

Етап В: Одержання (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо) циклопропанкарбонової кислоти. До розчину отриманого раніше складного ефіру (39 мг, 0,086 ммоль) у ТГФ-МеОН 2:1 (1,5 мл) додали 1 М водяний розчин LiOH (0,257 мл, 257 ммоль), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрували, а тверду речовину, що залишилася, розчинили в  $H_2O$  (3 мл). Розчин обробили 1 М розчином HCl до pH=3. Потім отриманий осад зібрали, промили водою й висушили у вакуумі для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини (31 мг, 83 %). МС (арсі)  $m/z=428,0$  (M+H).

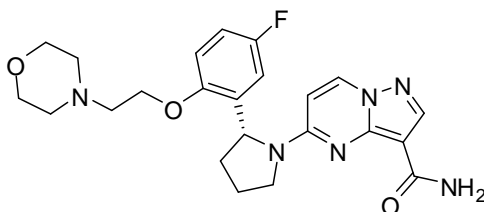
20 Приклад 85



25 (R)-N-циклопропіл-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфоліноетокси) феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 76, замінивши хлорид амонію на циклопропіламін на етапі F. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-60 % ацетонітрil/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (30 мг, вихід 99 %). МС (арсі)  $m/z=495,1$  (M+H).

30 Приклад 86



35 (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання (R)-трет-бутил 2-(2-ацетокси-5-фторфеніл)піролідін-1-карбоксилату. Одержали способом, що описаний для препарату А, етап А, замінивши 2-бром-1,4-дифторбензол на 2-бром-4-фторфенілуцетат для одержання зазначеної в заголовку сполуки (5,75 г, вихід 35 %). МС (арсі)  $m/z=224,1$  (M+H-Вос).

Етап В: Одержання (R)-4-фтор-2-(піролідин-2-іл) фенолу гідрохлориду. Зазначену в заголовку сполуку одержали способом, що описаний для приклада 76, етап В (2,64 г, вихід 59,3 %). МС (арсі)  $m/z=182,1$  (M+H).

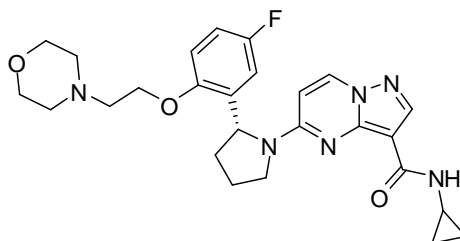
Етап С: Одержання (R)-етил 5-(2-(3-фтор-5-гідроксифеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. Одержали способом, що описаний для препарату 3, етап А, використовуючи етил 5-хлорпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат й (R)-4-фтор-2-(піролідин-2-іл)фенолу гідрохлорид. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-65 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (686 мг, вихід 84 %). МС (арсі)  $m/z=371,0$  (M+H).

Етап D: Одержання (R)-етил 5-(2-(3-фтор-5-(2-морфоліноетокси) феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату. Одержали способом, що описаний в прикладі 76, етап D, використовуючи (R)-етил 5-(2-(3-фтор-5-гідроксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат. Неочищену реакційну суміш очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-60 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (250 мг, вихід 96 %). МС (арсі)  $m/z=484,1$  (M+H).

Етап Е: Одержання (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфоліноетокси) феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти гідрохлориду. До розчину ((R)-етил 5-(2-(3-фтор-5-(2-морфоліноетокси)феніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату (250 мг, 535 ммоль) в MeOH (10 мл) додали 1 н. розчин NaOH (водний, 6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 тижня, потім концентрували, обробили 4 н. розчином HCl у диоксані (5 мл) і концентрували. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою ВЕРХ (0-50 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки. МС (арсі)  $m/z=456,1$  (M+H).

Етап F: Одержання (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфоліноетокси) феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. Одержали способом, що описаний в прикладі 76, етап F, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)феніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонової кислоти гідрохлорид і хлорид амонію, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (42,2 мг, вихід 91 %). МС (арсі)  $m/z=455,1$  (M+H).

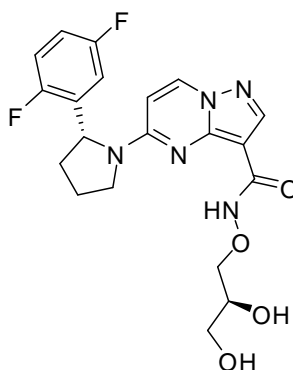
Приклад 87



(R)-N-циклопропіл-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфоліноетокси) феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 76, етап F, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)феніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти гідрохлорид і циклопропіламін, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (35,4 мг, вихід 70 %). МС (арсі)  $m/z=495,1$  (M+H).

Приклад 88



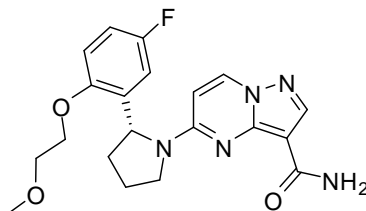


5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-((S)-2,3-дигідроксипропокси)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл) піролідін-1-іл)-N-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл) метокси)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат С, 100 мг, 0,290 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  (1,5 мл) додали тіонілхлорид (0,10 мл, 1,37 ммоль) і нагрівали суміш із дефлегматором протягом 2,5 годин. Суміш остудили до кімнатної температури й концентрували до одержання залишку у вигляді тендітної піни. Піну розчинили в сухому ТГФ (2,0 мл), і послідовно обробили розчин ДМАП, ДІЕА й (S)-О-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил) гідроксиламіном (85,5 мг, 0,581 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 годин і концентрували приблизно до 0,5 мл. Суміш розбавили  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) і екстрагували 50 % сумішшю EtOAc-гексани. Об'єднані екстракти промили 1 М розчином  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 М розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і насиченим розчином  $\text{NaCl}$ . Розчин висушили над  $\text{MgSO}_4$  і активованим вугіллям, потім відфільтрували через короткий шар  $\text{SiO}_2$ , елюючи спочатку 50 % сумішшю EtOAc-гексани, а потім 10 %  $\text{MeOH-EtOAc}$ . Об'єднану суміш  $\text{MeOH-EtOAc}$  концентрували для одержання безбарвної піни. Піну розчинили в мінімальній кількості  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і обробили гексанами для одержання білої суспензії. Суспензію концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини, що висушили у вакуумі (137 мг, 100 %). МС (арсі)  $m/z=474,1$  (M+H).

Етап В: Одержання 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл) піролідін-1-іл)-N-((S)-2,3-дигідроксипропокси)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. До розчину 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл) піролідін-1-іл)-N-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл) метокси)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (135 мг, 0,285 ммоль) у ТГФ (4,0 мл) по краплях додали 6 М розчин  $\text{HCl}$  (1,0 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш концентрували приблизно до 1 мл і розбавили  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл). Отриману молочно-білу суміш екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні екстракти промили 1 М розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і насиченим розчином  $\text{NaCl}$ . Розчин в EtOAc висушили над  $\text{MgSO}_4$  і відфільтрували через упакований шар Целіту, покритого шаром  $\text{MgSO}_4$ . Розчин концентрували до одержання безбарвної піни, що розчинили в мінімальній кількості  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і обробили гексанами до одержання білої суспензії. Суспензію концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини, що висушили у вакуумі (102 мг, 82 %). МС (арсі)  $m/z=434,0$  (M+H).

Приклад 89



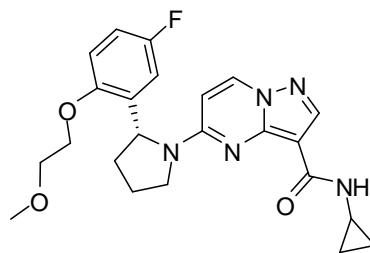
(R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиетокси)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання (R)-метил 5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиетокси)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. Одержали способом, що описаний в прикладі 86, етап D, замінивши 4-(2-хлоретил)морфоліна гідрохлорид на 1-бром-2-метоксиетан для одержання зазначеної в заголовку сполуки (209 мг, вихід 80 %). МС (арсі)  $m/z=415,0$  (M+H).

Етап В: Одержання (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиетокси) феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. Зазначену в заголовку сполуку одержали з (R)-метил 5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиетокси)феніл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату способом, що описаний в прикладі 77, етап В (163 мг, вихід 84 %). МС (арсі)  $m/z=401,0$  (M+H).

Етап С: Одержання (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиетокси) феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. Одержали способом, що описаний в прикладі 76, етап F, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксиетокси)феніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту й хлорид амонію, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (32,6 мг, вихід 55 %). МС (арсі)  $m/z=400,1$  (M+H).

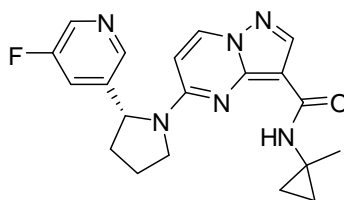
## Приклад 90



5 (R)-N-Циклопропіл-5-(2-(фтор-2-(2-метоксиетокси)феніл) піролідин-1-іл)піразоло[1, 5-а] піримідин-3-карбоксамід

Зазначену в заголовку сполуку одержали способом, що описаний в прикладі 89, Етап С, замінивши хлорид амонію на циклопропіламін, у вигляді твердої білої речовини (7,9 мг, вихід 12 %). МС (арсі)  $m/z=495,1$  (M+H).

10 Приклад 91



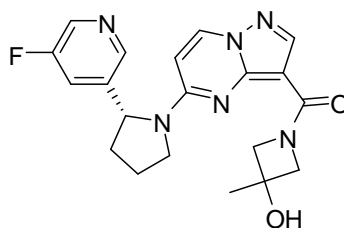
15 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-метилциклопропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання трет-бутил 1-метилциклопропілкарбамату. Дифенілфосфорил азид (2,63 мл, 12,2 ммоль) додали до суміші 1-метилциклопропанкарбонової кислоти (1,22 г, 12,2 ммоль) і TEA (1,70 мл, 12,2 ммоль) у безводному трет-BuOH (25 мл, 12,2 ммоль) під азотом, а потім нагрівали спочатку при 50 °C протягом 15 хвилин, а потім при 100 °C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували. Неочищений матеріал поглинули ефіром (50 мл), промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і водою (кожного по 50 мл), висушили ( $\text{MgSO}_4$ ), одержавши неочищений продукт у вигляді твердої білої речовини (0,81 г, вихід 38 %), що використовували прямо на наступному етапі без додаткового очищення.

Етап В: Одержання 1-метилциклопропанаміну гідрохлориду. Розчин 1-метилциклопропілкарбамату (250 мг, 1,46 ммоль) в HCl (4 н. у диоксані, 3,65 мл, 14,6 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім його концентрували, розтерли з ефіром і відфільтрували, одержавши продукт у вигляді твердої білої речовини (78 мг, 50 %).

Етап С: Одержання (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(1-метилциклопропіл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксаміду. До розчину (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат І, 10,5 мг, 0,0321 ммоль) і НАТУ (14,6 мг, 0,0385 ммоль) у ДМФ (0,6 мл) додали 1-метилциклопропанаміну гідрохлорид (4,14 мг, 0,0385 ммоль) і ДІЕА (0,0168 мл, 0,0962 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин реакційну суміш прямо очистили обернено-фазовою хроматографією (від 5 до 50 % ацетонітрил/вода) для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (10 мг, 82 %). ЖХМС (арсі)  $m/z=381,1$  (M+H).

Приклад 92



40

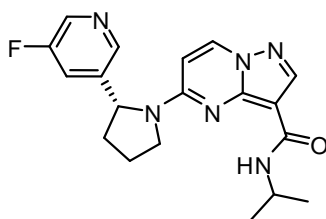
(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)(3-гідрокси-3-

метилазетидін-1-іл)метанон

Етап А: Одержання 3-метилазетидін-3-олу 2,2,2-трифторацетата. До розчину 2-бензгідрил-3-метилазетидін-3-олу (0,46 г, 1,82 ммоль) в EtOH (15 мл) додали ТФК (0,14 мл, 1,82 ммоль) і Pd(OH)<sub>2</sub>C (0,127 г, 0,182 ммоль). Реакційну суміш гідрували (50 фунтів/кв. дюйм) на вструшувачі Парра при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували, концентрували й розтерли з Et<sub>2</sub>O. Дрібнодисперсну білу речовину відфільтрували для одержання продукту у вигляді солі ТФК.

Етап В: Одержання (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(3-гідрокси-3-метилазетидін-1-іл)метанона. До розчину (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат I, 85 мг, 0,26 ммоль) у ДМФ (1,0 мл) додали НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль) і 3-метилазетидін-3-олу 2,2,2-трифторацетат (63 мг, 0,31 ммоль) при кімнатній температурі, а потім додали ДІЕА (0,14 мл, 0,78 ммоль) при 0 °С. Після перемішування протягом 5 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш прямо очистили обернено-фазовою хроматографією (від 5 до 45 % ацетонітрил/вода) для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (84 мг, 82 %). ЖХМС (арсі) m/z=397,1 (M+H).

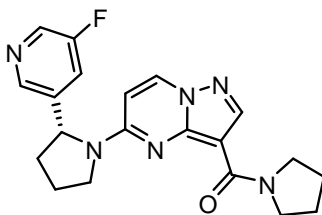
Приклад 93



(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-ізопропілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл) піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат I, 80 мг, 0,244 ммоль) у ДМФ (1,0 мл) додали НАТУ (112 мг, 0,293 ммоль) і пропан-2-амін (0,0250 мл, 0,293 ммоль) при кімнатній температурі, а потім по краплях додали ДІЕА (0,128 мл, 0,733 ммоль) при 0 °С. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, реакційну суміш вилили в суміш води/насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> 1:1 (15 мл), і розділили шари. Водний шар екстрагували EtOAc (3 × 15 мл). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували й концентрували. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою хроматографією (від 5 до 54 % суміш ацетонітрил/вода) для одержання кінцевого сполуки у вигляді твердої білої речовини (26 мг, вихід 29 %). ЖХМС (арсі) m/z=369,1 (M+H).

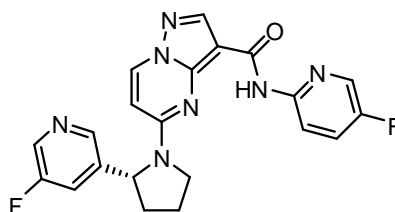
Приклад 94



(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)(піролідін-1-іл)метанон

До розчину (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат I, 50,0 мг, 0,15 ммоль) у безводному CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) додали HOBt (41 мг, 0,31 ммоль), а потім EDCI (88 мг, 0,46 ммоль). Розчин перемішували протягом 15 хвилин, потім обробили триетиламіном (64 мл, 0,46 ммоль), а потім піролідіном (38 мкл, 0,46 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, реакційну суміш розділили між насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл). Водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 мл). Об'єднані органічні фази промили насиченим сольовим розчином (10 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищений матеріал очистили хроматографією на діоксиді кремнію (від 2 до 5 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) для одержання кінцевого сполуки у вигляді твердої білої речовини (38 мг, 65 %). ЖХМС (арсі) m/z=381,1 (M+H).

## Приклад 95

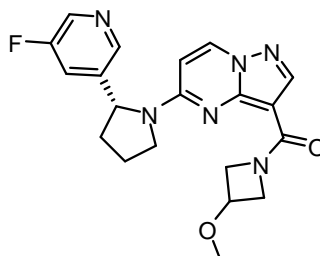


5 (R)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат I, 25 мг, 0,076 ммоль) і НАТУ (35 мг, 0,092 ммоль) у ДМФ (0,25  
10 мл, 0,23 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом ночі, остудили й прямо очистили обернено-фазовою хроматографією (від 5 до 66 % ацетонітрил/вода) для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (25 мг, 78 %). ЖХМС (арсі)  $m/z=422,0$  (M+H).

## Приклад 96

15

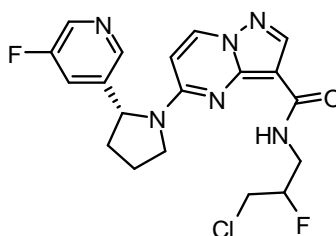


Етап А: Одержання 3-метоксiazетидіна 2,2,2-трифторацетата. Розчин трет-бутил 3-метоксiazетидін-1-карбоксилату (270 мг, 1,44 ммоль) у ТФК/ДХМ 1:1 (1 мл) перемішували при  
20 кімнатній температурі протягом 1 години й концентрували. Неочищений продукт прямо використовували на наступному етапі, вважаючи вихід кількісним.

Етап В: Одержання (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(3-метоксiazетидін-1-іл)метанона. До розчину (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат I, 30 мг, 0,092 ммоль) і НАТУ (42 мг,  
25 0,11 ммоль) у ДМФ (0,3 мл) додали 3-метоксiazетидіна 2,2,2-трифторацетат (22 мг, 0,11 ммоль), а потім по краплях додали ДІЕА (0,048 мл, 0,27 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш прямо очистили обернено-фазовою хроматографією (від 5 до 50 % ацетонітрил/вода) для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (25 мг, 69 %). ЖХМС (арсі)  $m/z=397,1$  (M+H).

30

## Приклад 97



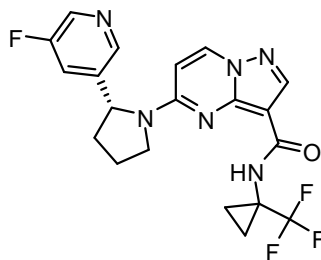
35 N-(3-хлор-2-фторпропіл)-5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат I, 30 мг, 0,092 ммоль) і НАТУ (42 мг, 0,11 ммоль) у ДМФ (0,3 мл) додали 3-фторазетидіна гідрохлорид (12 мг, 0,11 ммоль), а потім ДІЕА (0,048 мл, 0,27 ммоль)  
40 при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш прямо очистили обернено-фазовою хроматографією (від 5 до 58 % ацетонітрил/вода) для одержання

кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (8,8 мг, 23 %). Передбачається, що виділений продукт утворився в результаті розкриття кільця вихідного азетидінової сполуки. ЖХМС (арсі)  $m/z=421,0$  (M+H).

Приклад 98

5



(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-(трифторметил)циклопропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

10      Етап А: Одержання трет-бутил 1-(трифторметил) циклопропілкарбамата. Дифенілфосфорил азид (0,462 мл, 2,14 ммоль) по краплях додали до перемішаної суміші 1-(трифторметил) циклопропанкарбонової кислоти (300 мг, 1,95 ммоль), TEA (0,271 мл, 1,95 ммоль) і молекулярних сит 4А в безводному трет-BuOH (4 мл) під атмосферою азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали з дефлегматором протягом 18 годин, потім остудили, відфільтрували й концентрували, а залишок поглинули ефіром (20 мл). Органічний шар промили насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і водою (20 мл кожного), висушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), відфільтрували й концентрували, одержавши неочищений продукт у вигляді твердої білої речовини (0,32 г, 72 %). Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступному етапі без додаткового очищення.

20      Етап В: Одержання 1-(трифторметил)циклопропанаміну гідрохлориду. Розчин трет-бутил 1-(трифторметил) циклопропілкарбамата (0,3 г, 1,3 ммоль) в HCl (4 н. у диоксані, 6,7 мл, 27 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрували для одержання неочищеного продукту у вигляді твердої білої речовини, що використовували прямо на наступному етапі, вважаючи вихід кількісним.

25      Етап С: Одержання (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(1-(трифторметил)циклопропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. До розчину (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат І, 50 мг, 0,15 ммоль) і HATU (87 мг, 0,23 ммоль) у ДМФ (0,4 мл) додали 1-(трифторметил) циклопропанаміну гідрохлорид (37 мг, 0,23 ммоль), а потім по краплях додали DIEA (0,080 мл, 0,46 ммоль). Після перемішування спочатку при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, а потім при 85 °C протягом ночі, реакційну суміш остудили й прямо очистили обернено-фазовою хроматографією (від 5 до 60 % ацетонітрил/вода) для одержання кінцевого продукту у вигляді бруднувато-білої твердої речовини (15 мг, 23 %). ЖХМС (арсі)  $m/z=435,0$  (M+H).

35      Сполуки, перераховані в таблиці А, одержали по способах, описаним у прикладах 91, 92, 93 або 94, шляхом взаємодії (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонової кислоти (препарат І) з відповідними амініними вихідними матеріалами в присутності амідного агента, що зшиває (напр., HATU, EDCI/HOBt) і органічної основи (напр., DIEA, TEA) в відповідному розчиннику (напр., ДМФ, ДХМ).

Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
99		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=425.1 (M+H)
100		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((цис)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=425.1 (M+H)
101		(R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=381.1 (M+H)
102		(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-метилциклобутил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=395.1 (M+H)
103		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((1S, 2S)-2-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=411.1 (M+H)
104		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((1S, 2R)-2-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=411.1 (M+H)
105		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((1S, 3S)-3-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=411.1 (M+H)

Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
106		(R)-N-(циклопропілметил)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=381.1 (M+H)
107		(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=397.1 (M+H)
108		(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(3-гідроксiazетидін-1-іл)метанон	LCMS (арсі) m/z=383.1 (M+H)
109		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((S)-2-гідроксипропіл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=385.1 (M+H)
110		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((R)-2-гідроксипропіл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=385.1 (M+H)
111		(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=399.1 (M+H)
112		(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідроксиетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=371.1 (M+H)
113		N-(1-циклопропілетил)-5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=395.1 (M+H)

Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
114		(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=341.1 (M+H)
115		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((R)-1-гідроксипропан-2-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=385.1 (M+H)
116		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((S)-1-гідроксипропан-2-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=385.1 (M+H)
117		(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=327.0 (M+H)
118		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=399.1 (M+H)
119		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідрокси-3-метоксипропіл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=415.1 (M+H)
120		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-2-гідроксициклопентил) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=411.1 (M+H)
121		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=413.1 (M+H)



Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
122		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((R)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=413.1 (M+H)
123		N-((R)-1-циклопропілетил)-5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=395.1 (M+H)
124		N-((S)-1-циклопропілетил)-5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=395.1 (M+H)
125		(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=413.1 (M+H)
126		(R)-азетидін-1-іл(5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)метанон	LCMS (арсі) m/z=367.1 (M+H)
127		(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл(3-(гідроксиметил)азетидін-1-іл)метанон	LCMS (арсі) m/z=397.1 (M+H)
128		(5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)метанон	LCMS (арсі) m/z=397.1 (M+H)
129		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=423.0 (M+H)

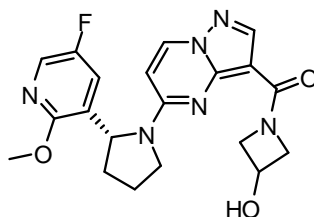
Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
130		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=423.0 (M+H)
131		(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(2,2,2-трифторетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=409.0 (M+H)
132		(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=399.1 (M+H)
133		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((1R, 2R)-2-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=411.1 (M+H)
134		(R)-N-(2,2-дифторетил)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=391.0 (M+H)
135		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((1R, 2S)-2-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=411.1 (M+H)
136		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((1R, 2R)-2-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=425.1 (M+H)
137		(R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл(піперидин-1-іл)метанон	LCMS (арсі) m/z=395.1 (M+H)

Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
138		5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((2R, 3S, 4S)-3-(гідроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=451.2 (M+H)

Приклад 139



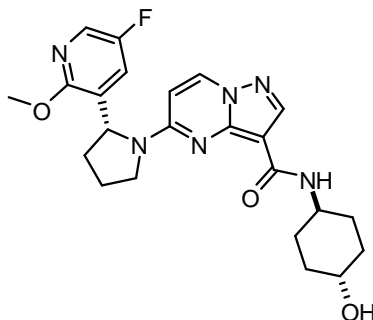
5

(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл(3-гідроксiazетидин-1-іл) метанон

До розчину (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат К, 30 мг, 0,084 ммоль) у ДМФ (0,4 мл) додали НАТУ (38 мг, 0,10 ммоль) і азетидин-3-олу гідрохлорид (11 мг, 0,10 ммоль) при кімнатній температурі, а потім по краплях додали ДІЕА (0,044 мл, 0,25 ммоль) при 0 °С. Після перемішування протягом 20 хвилин при кімнатній температурі реакційну суміш прямо очистили обернено-фазовою хроматографією (від 5 до 50 % ацетонітрил/вода) для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (26 мг, 75 %). ЖХМС (арсі) m/z=413,1 (M+H).

15

Приклад 140

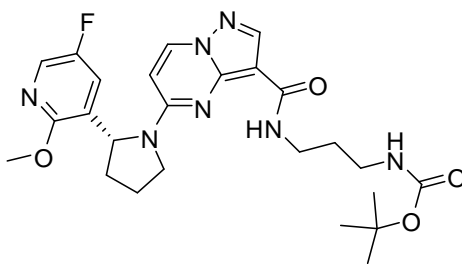


20 5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат ДО, 30 мг, 0,084 ммоль) у безводному CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) додали НОВт (34 мг, 0,25 ммоль), а потім EDCI (48 мг, 0,25 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім обробили (транс)- 4-аміноциклогексанолом (29 мг, 0,25 ммоль), а потім триетиламіном (35 мкл, 0,25 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин реакційну суміш розбавили EtOAc, промили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl (20 мл), насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим сольовим розчином, потім висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували й концентрували. Неочищений матеріал очистили хроматографією на діоксиді кремнію (4 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (23 мг, 60 %). ЖХМС (арсі) m/z=455,1 (M+H).

30

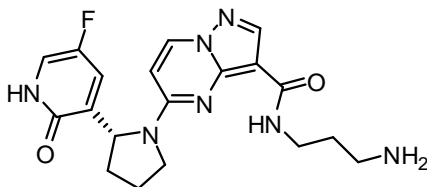
## Приклад 141



5 (R)-трет-бутил 3-(5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо) пропілкарбамат

До суміші (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат К, 200 мг, 0,560 ммоль) і НАТУ (255 мг, 0,672 ммоль) у ДМФ (2 мл) додали й ДІЕА (292 мкл, 1,68 ммоль), а потім по краплях додали трет-бутил 3-амінопропілкарбамат (117 мг, 0,672 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 3 годин реакційну суміш прямо очистили обернено-фазовою хроматографією (від 5 до 70 % ацетонітрил/вода) для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (250 мг, 87 %). МС (арсі)  $m/z=414,1$  ( $M+H$ -Вос).

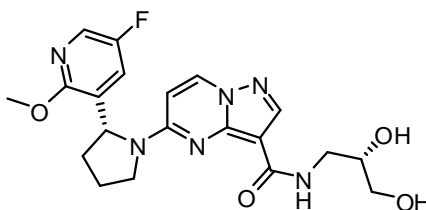
Приклад 142



(R)-N-(3-амінопропіл)-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

20 Суміш (R)-трет-бутил 3-(5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо) пропілкарбамата (приклад 141, 70 мг, 0,14 ммоль) і НСІ (4 н. у діоксані, 1,7 мл, 6,8 ммоль) у пробірці для роботи під тиском нагрівали при 85 °С протягом 12 годин, потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою хроматографією (від 5 до 40 % суміш ацетонітрил/вода) для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини. ЖХМС (арсі)  $m/z=400,1$  ( $M+H$ ).

Приклад 143



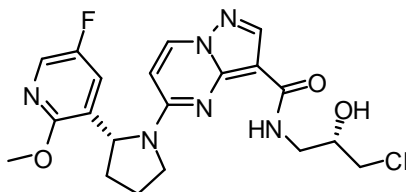
30 N-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання N-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. Одержали способом, що описаний в прикладі 140, замінивши (транс)-4-аміноциклогексанол на (S)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метанамін. МС (арсі)  $m/z=471,0$  ( $M+H$ -Вос).

35 Етап В: Одержання N-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксаміду. До розчину N-(((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метил)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (36 мг, 0,077 ммоль) у ТГФ (2 мл) додали НСІ (3 н. у воді) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавили EtOAc, промили насиченим розчином  $NH_4Cl$  і насиченим сольовим розчином, потім висушили ( $MgSO_4$ ), відфільтрували й концентрували. Неочищений матеріал промили ефіром

для одержання кінцевого продукту у вигляді твердої білої речовини (30 мг, 91 %). ЖХМС (арсі)  $m/z=431,1$  (M+H).

Приклад 144



5

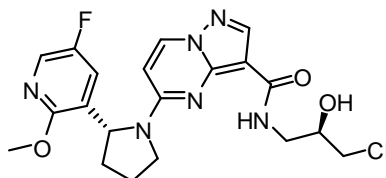
N-((S)-3-хлор-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання (S)-1-аміно-3-хлорпропан-2-олу гідрохлориду. К розвору бензальдегіда (4,50 г, 42,4 ммоль) в EtOH (12 мл) додали водяний розчин аміаку (4,01 г, 65,9 ммоль) декількома частинами. Після перемішування протягом 10 хвилин додали (S)-2-(хлорметил)оксиран (3,81 г, 41,2 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали при 35-40 °C за допомогою нагрівальної сорочки протягом 6 годин, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували до 5 мл і додали толуол (5 мл). Суміш нагріли до 36 °C і повільно, протягом 5 хвилин, додали розчин концентрованої HCl (6,09 г, 61,8 ммоль) і воду (5,9 мл) для підтримки внутрішньої температури реакції в діапазоні 36-41 °C. Двофазну суміш нагрівали при 42-45 °C протягом 3 годин. Органічну фазу відокремили й промили водою (10 мл). Водні фази об'єднали й додали етанол (10 мл). Суміш концентрували до 10 мл і додали етанол (6 × 10 мл), концентруючи після кожного додавання. Після останнього етапу концентрування суспензію нагріли з дефлегматором, остиудили до кімнатної температури, а потім витримали при -20 °C протягом 18 годин. Продукт зібрали вакуумною фільтрацією, промили холодним етанолом і висушили під вакуумом для одержання продукту у вигляді твердої білої речовини (3,58 г, вихід 60 %).

Етап В: Одержання N-((S)-3-хлор-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. Одержали способом, що описаний в прикладі 139, замінивши азетидин-3-олу гідрохлорид на (S)-1-аміно-3-хлорпропан-2-олу гідрохлорид. ЖХМС (арсі)  $m/z=449,0$  (M+H)

Приклад 145

30

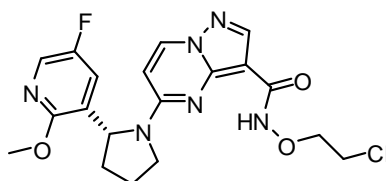


N-((R)-3-хлор-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання (R)-1-аміно-3-хлорпропан-2-олу гідрохлориду. Одержали способом, що описаний в прикладі 144, етап А, замінивши (S)-2-(хлорметил)оксиран на (R)-2-(хлорметил)оксиран.

Етап В: Одержання N-((R)-3-хлор-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. Одержали способом, що описаний в прикладі 139, замінивши азетидин-3-олу гідрохлорид на (R)-1-аміно-3-хлорпропан-2-олу гідрохлорид. ЖХМС (арсі)  $m/z=449,0$  (M+H)

Приклад 146



45

(R)-N-(2-хлоретокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

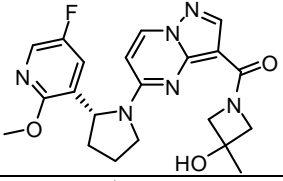
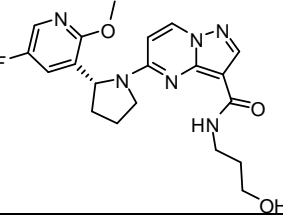
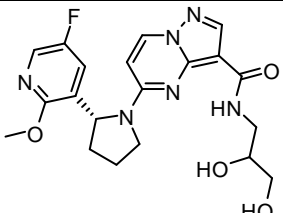
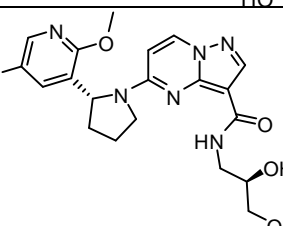
Етап А: Одержання 2-(2-хлоретокси)ізоіндолін-1,3-діона. В 1 л круглодонну колбу помістили 2-гідроксиізоіндолін-1,3-діон (16,6 г, 98,71 ммоль), потім ДМФ (100 мл), потім 1-бром-2-хлоретан (25,2 мл, 296,1 ммоль), а потім триетиламін (42,1 мл, 296,1 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, реакційну суміш відфільтрували (GF/F) і промили ДМФ. Фільтрат (250 мл) вилили в крижану воду (2 л) при перемішуванні, і отриманий осад відфільтрували, промили водою й висушили, одержавши неочищений продукт у вигляді твердої білої речовини (21 г). Неочищений продукт розтерли з гептаном (3 × 400 мл), відфільтрували й висушили на повітрі, одержавши продукт у вигляді твердої білої речовини (17,6 г, 79 %).

Етап В: Одержання О-(2-хлоретил)гідроксиламіну гідрохлориду. В 1 л трьохгорлу круглодонну колбу помістили HCl (6 М у воді, 295 мл, 1773 ммоль), потім 2-(2-хлоретокси)ізоіндолін-1,3-діон (10 г, 44,3 ммоль) при перемішуванні. Приєднали водяний холодильник і дефлегмували реакційну суміш при 100 °С протягом 2 годин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували. До фільтрату додали абсолютний EtOH і концентрували фільтрат. Неочищений матеріал розтерли з гарячим EtOH для одержання першої партії продукту у вигляді твердої білої речовини (2,2 г). Матковий розчин концентрували й розтерли так, як описано вище, одержавши другу партію продукту (1,7 г).

Етап С: Одержання (R)-N-(2-хлоретокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. Одержали способом, що описаний в прикладі 139, замінивши азетидин-3-олу гідрохлорид на О-(2-хлоретил) гідроксиламіну гідрохлорид. ЖХМС (арсі) m/z=434,9 (M+H)

Сполуки, перераховані в таблиці В, одержали способом, що описаний в прикладі 139 або 140, шляхом взаємодії (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат ДО) з відповідним аміним вихідним матеріалом у присутності амідного агента, що зшиває (напр., HATU, EDCI/HOBt) і органічної основи (напр., DIEA, TEA) у відповідному розчиннику (напр., ДМФ, ДХМ).

Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
147		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл) (3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл) метанон	LCMS (арсі) m/z=427.1 (M+H)
148		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(3-гідроксипропул)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=415.1 (M+H)
149		N-(2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=431.1 (M+H)
150		N-((R)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=431.0 (M+H)

Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
151		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(4-гідроксибутил)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=429.1 (M+H)
152		(R)-N-(2-трет-бутоксietокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=473.0 (M+H)
153		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=371.1 (M+H)
154		5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-((1S, 3S)-3-гідроксциклопентил) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=441.1 (M+H)
155		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(2-гідроксietил)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=401.1 (M+H)
156		5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-((S)-2-гідроксипропіл) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=415.1 (M+H)
157		5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-((R)-2-гідроксипропіл) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=415.1 (M+H)

Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
158		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=429.1 (M+H)
159		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(1-(2-гідроксиетил)піперідин-4-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=484.2 (M+H)
160		(R)-N-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=431.1 (M+H)
161		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=450.0 (M+H)
162		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(1-(метилсульфоніл) піперідин-4-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=518.1 (M+H)
163		(R)-N-(2-хлоретил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=419.1 (M+H)
164		(R)-N-(2-бромометокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=479.0 (M+H)

Сполуки, перераховані в таблиці С одержали способом, що описаний в прикладі 1, 139 або 140, шляхом взаємодії (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат С) з відповідної аміним вихідним матеріалом у присутності



амідного агента, що зшиває (напр., HATU, EDCI/HOBt) і органічної основи (напр., DIEA, TEA) у відповідному розчиннику (напр., ДМФ, ДХМ).

Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
165		5-(2-(2,5-дифторфеніл) піролідін-1-іл)-N-(2-гідроксietил)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=388.1 (M+H)
166		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл) піролідін-1-іл)-N-(2-гідроксипропіл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=402.1 (M+H)
167		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(2-гідроксипропіл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=402.1 (M+H)
168		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=430.2 (M+H)
169		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-((1S, 3S)-3-гідроксикіклопентил) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=428.1 (M+H)
170		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(2-(4-гідроксипіперідин-1-іл) етил)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=471.2 (M+H)
171		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-іл)етил) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=470.2 (M+H)

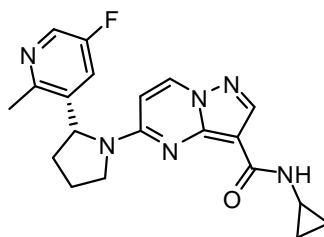
Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
172		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-метоксиетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=402.1 (M+H)
173		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=418.1 (M+H)
174		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((2S, 3R)-1,3-дигідроксибутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=432.1 (M+H)
175		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл) піролідин-1-іл)-N-((2S, 3S)-1,3-дигідроксибутан-2-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=432.1 (M+H)
176		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((2R, 3S)-1,3-дигідроксибутан-2-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=432.1 (M+H)
177		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((S)-1-гідроксипропан-2-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=402.1 (M+H)
178		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((S)-1-гідроксибутан-2-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=416.1 (M+H)

Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
179		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=430.1 (M+H)
180		5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3,3-диметилбутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=444.2 (M+H)

## Приклад 181



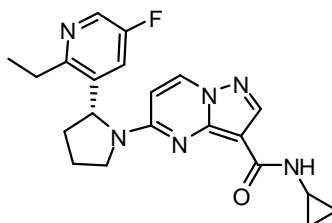
5

N-циклопропіл-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат O, 50 мг, 0,15 ммоль) у ДХМ (2 мл) додали HOBt (40 мг, 0,29 ммоль), а потім EDCI (84 мг, 0,44 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім обробили триетиламіном (61 мкл, 0,44 ммоль), а потім циклопропіламіном (31 мкл, 0,44 ммоль). Після перемішування протягом 16 годин суміш розділили між насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) і ДХМ (20 мл), і екстрагували водний шар ДХМ (2 × 10 мл). Об'єднані органічні фази промили насиченим сольовим розчином (10 мл), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували. Залишок очистили силікагелевою колоночною хроматографією, елюючи 2-4 % сумішшю MeOH/ДХМ для одержання зазначеної в заголовку продукту у вигляді твердої білої речовини (44 мг, вихід 79 %). МС (арсі) m/z=381,1 (M+H).

## Приклад 182

20



N-циклопропіл-5-(2-(2-етил-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали за способом приклада 181, замінивши (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту на (R)-5-(2-(2-етил-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат Q). МС

(apci)  $m/z=395,1$  (M+H).

5 Сполуки, перераховані в таблиці D, одержали способом, що описаний в прикладі 181 або 182, шляхом взаємодії (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат O) або (R)-5-(2-(2-етил-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонової кислоти (препарат Q) з відповідним аміним вихідним матеріалом у присутності амідного агента, (напр., EDCI/HOBt) і органічної основи (напр., TEA) у відповідному розчиннику (напр., ДХМ).

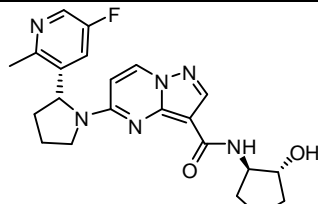
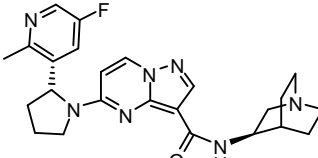
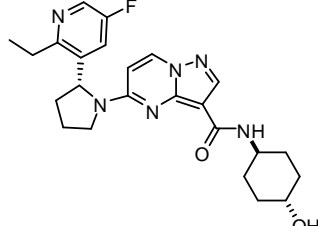
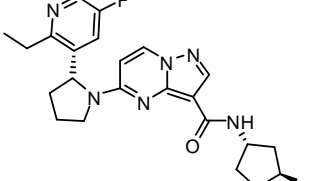
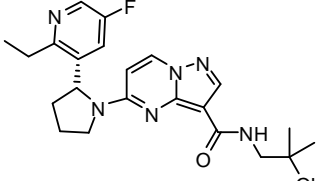
Таблиця D

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
183		(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) $m/z=397.1$ (M+H)
184		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-ізопропілпіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) $m/z=383.1$ (M+H)
185		(R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) $m/z=395.1$ (M+H)
186		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) $m/z=355.1$ (M+H)
187		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) $m/z=341.0$ (M+H)
188		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідроксиетил)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) $m/z=385.1$ (M+H)
189		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((R)-2-гідроксипропіл) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) $m/z=399.1$ (M+H)

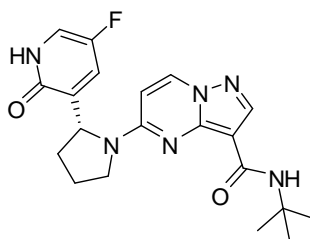
Таблиця D

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
190		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(1-метилциклопропіл) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=395.1 (M+H)
191		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(2-метоксиетил)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=399.1 (M+H)
192		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл) піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл(3-гідроксiazетидин-1-іл) метанон	LCMS (apci) m/z=397.1 (M+H)
193		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(1-(гідроксиметил) циклопропіл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=411.1 (M+H)
194		5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=439.1 (M+H)
195		5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-((цис)-4-гідроксициклогексил) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=439.2 (M+H)
196		5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-((1S, 3S)-3-гідроксциклопентил) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=425.1 (M+H)

Таблиця D

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
197		5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((1R, 2R)-2-гідроксциклопентил) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=425.1 (M+H)
198		5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((R)-хинуклідин-3-іл) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=450.2 (M+H)
199		5-((R)-2-(2-етил-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=453.2 (M+H)
200		5-((R)-2-(2-етил-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((1S, 3S)-3-гідроксциклопентил) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=439.1 (M+H)
201		(R)-5-(2-(2-ethyl-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл) піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (apci) m/z=427.1 (M+H)

Приклад 202



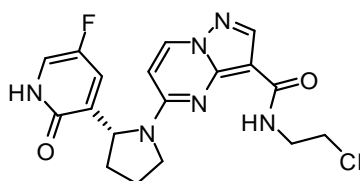
5

(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід.

У колбу для роботи під тиском помістили (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід (приклад 80, 10 мг, 0,024 ммоль), диоксан (0,7 мл) і 2 М розчин HCl (0,100 мл, 0,200 ммоль). Колбу закрили й перемішували реакційну суміш при 80 °C протягом 5 днів. Суміш остудили до кімнатної температури й концентрували. Залишок очистили обернено-фазовою колоночною хроматографією (0-50 % ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (8,2 мг, 85 %). МС (apci) m/z=399,1 (M+H).

15

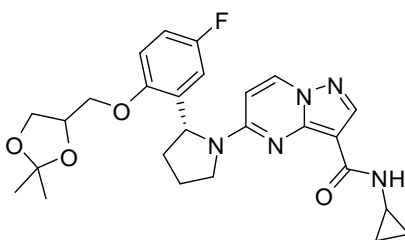
## Приклад 203



5 (R)-N-(2-хлоретил)-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 202, замінивши (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід на (R)-N-(2-хлоретил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід (приклад 163, 100 мг, 0,239 ммоль), замінивши 2 М розчин HCl на 4 М розчин HCl у  
10 диоксані, реакцію проводили при 100 °C протягом 90 хвилин. ЖХМС (арсі) m/z=405,0 (M+H).

## Приклад 204



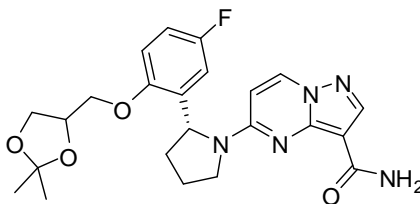
15 N-циклопропіл-5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання етил 5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. Суміш (R)-етил 5-(2-(5-фтор-2-гідроксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (приклад 86, Етап С, 140 мг, 0,378 ммоль), 4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолана (114 мг, 0,756 ммоль), карбонату калію (261 мг, 1,89 ммоль) і броміду натрію (77,8 мг, 0,756 ммоль) у сухому ДМФ (5 мл) нагрівали при 100 °C протягом 14 днів. Суміш концентрували, а залишок очистили  
20 хроматографією для одержання зазначеної в заголовку сполуки (45 мг, вихід 25 %). МС (арсі) m/z=485,0 (M+H).

Етап В: Одержання етил 5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. Сполуки одержали у відповідності зі способом приклада 86, етап Е, використовуючи етил 5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат  
30 (47 мг, 100 %). МС (арсі) m/z=457,0 (M+H).

Етап С: Одержання N-циклопропіл-5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. Одержали у відповідності зі способом приклада 86, етап F, використовуючи 5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту й  
35 циклопропіламін, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (33,0 мг, вихід 99 %). МС (арсі) m/z=496,1 (M+H).

## Приклад 205

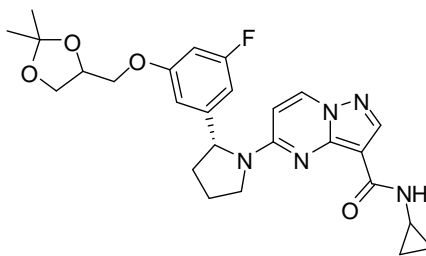


40 5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали у відповідності зі способом, описаним у прикладі 204, використовуючи хлорид

амонію замість циклопропіламіну на етапі С (тверда біла речовина, 13 мг, вихід 85 %). МС (арсі)  $m/z=456,0$  (M+H).

Приклад 206

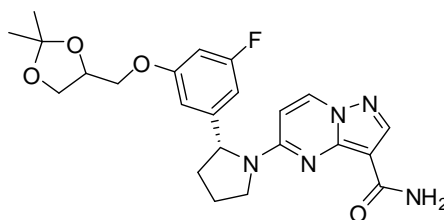


5

N-циклопропіл-5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали у відповідності зі способом, описаним у прикладі 204, використовуючи (R)-етил 5-(2-(3-фтор-5-гідроксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (приклад 76, Етап С) на етапі А (36 мг, вихід 82 %). МС (арсі)  $m/z=496,1$  (M+H).

Приклад 207

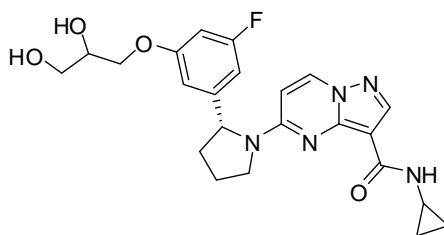


15

5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали у відповідності зі способом, описаним у прикладі 204, використовуючи (R)-етил 5-(2-(3-фтор-5-гідроксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (приклад 76, Етап С) на етапі А й хлорид амонію на етапі С, одержали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої білої речовини (19 мг, вихід 55 %). МС (арсі)  $m/z=456,0$  (M+H).

Приклад 208



25

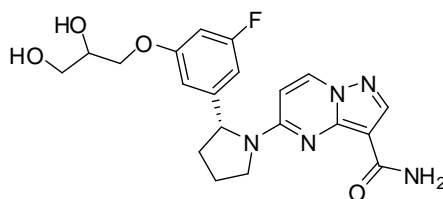
N-циклопропіл-5-((2R)-2-(3-(2,3-дигідроксипропокси)-5-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину N-циклопропіл-5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (приклад 206, 30 мг, 0,061 ммоль) у диоксані (0,5 мл) додали дві краплі 6N HCl і струшували протягом двох хвилин. Додали ДІЕА (5 краплі) і прямо очистили суміш обернено-фазовою колоночною хроматографією (0-50 % ацетонітрil/вода) для одержання N-циклопропіл-5-((2R)-2-(3-(2,3-дигідроксипропокси)-5-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (23 мг, вихід 83 %) у вигляді прозорої плівки. МС (арсі)  $m/z=456,1$  (M+H).

35



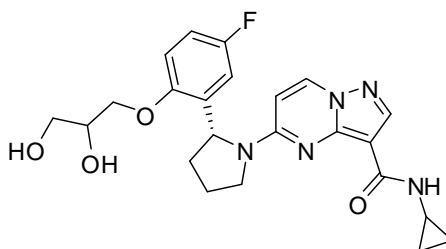
## Приклад 209



5 5-((2R)-2-(3-(2,3-дигідроксипропокси)-5-фторфеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали з 5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксаміду (приклад 207), у відповідності зі способом, описаним у прикладі 208 (8,5 мг, вихід 55 %). МС (арсі)  $m/z=416,0$  (M+H).

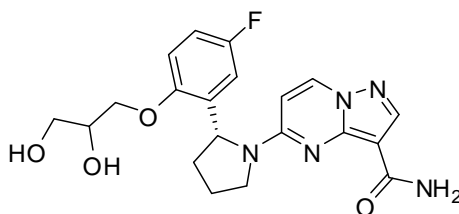
10 Приклад 210



15 N-циклопропіл-5-((2R)-2-(2-(2,3-дигідроксипропокси)-5-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали з N-циклопропіл-5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (приклад 204), у відповідності зі способом, описаним у прикладі 208 (19 мг, вихід 65 %). МС (арсі)  $m/z=456,1$  (M+H).

20 Приклад 211

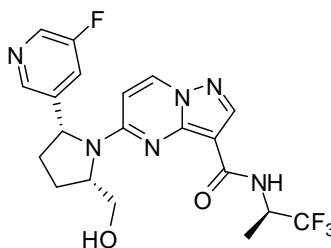


25 5-((2R)-2-(2-(2,3-дигідроксипропокси)-5-фторфеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали з 5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (приклад 205), використовуючи спосіб, описаний у прикладі 208 (10 мг, вихід 95 %). МС (арсі)  $m/z=416,0$  (M+H).

Приклад 212

30



5-((2R, 5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід.

піролідин-1-іл)-N-((R)-1,1,1-

Етап А: Одержання ((S)-етил 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-5-оксопентаноату. Розчин 3-бром-5-фторпіридину (4,28 г, 24,3 ммоль) у сухому ТГФ (25 мл) остидили до температури від -40 до -50 °C і додали 2 М розчин ізопропілмагнію хлориду в ТГФ (10,2 мл, 20,4 ммоль). Суміш залишили нагріватися до 0 °C і перемішували протягом 30 хвилин.

5 Суміш остидили до -20 °C і додали розчин (S)-1-трет-бутил 2-етил 5-оксопіролідін-1,2-дикарбоксилату (5,00 г, 19,4 ммоль) у сухому ТГФ (15 мл). Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури протягом 30 хвилин і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакцію повільно гасили 2 М розчином HCl (10 мл, 20,0 ммоль), а потім 10 % водяним розчином NH<sub>4</sub>Cl (10 мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин і перенесли в ділильну лійку, промиваючи МТБЕ (10 мл). Додали гептан (15 мл) і видалили органічний шар. Органічний шар розбавили 10 % водяним розчином NH<sub>4</sub>Cl (25 мл) і DI H<sub>2</sub>O (25 мл). Органічний шар концентрували для одержання неочищеного продукту у вигляді жовтої маслянистої речовини (7,03 г, 102 %).

Етап В: Одержання (2S, 5R)-етил 5-(5-фторпіридин-3-іл) піролідін-2-карбоксилату (4,80 г, 13,55 ммоль) обробили ТФК (24 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Суміш концентрували, а залишок розчинили в H<sub>2</sub>O (10 мл) і додали EtOAc (50 мл). Суміш повільно обробили насиченим водяним розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 мл). Водний шар відокремили, а органічний шар промили 10 % водяним розчином NH<sub>4</sub>Cl. Шар EtOAc концентрували й одержали неочищений (S)-етил 5-(5-фторпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилат у вигляді маслянистої речовини бурштинового кольору (2,67 г, вихід 83 %).

20 Маслянисту речовину розчинили в ізопропіловому спирті (20 мл) і обробили 10 % Pd/C (0,266 г, 0,250 ммоль). Реакційна судина продули газоподібним воднем (3X) і перемішували суміш при кімнатній температурі при 1 атм. водню протягом 16 годин. Реакційну суміш продули азотом і відфільтрували через шар Целіта. Фільтрат концентрували для одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді маслянистої речовини бурштинового кольору, що почала тверднути при відстоюванні (2,58 г, 96 %).

Етап С: Одержання ((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл) піролідін-2-іл метанолу. До розчину (2S, 5R)-етил 5-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-2-карбоксилату (1,10 г, 4,62 ммоль) у сухому ТГФ (20 мл) додали 2 М розчин LiAlH<sub>4</sub> у ТГФ (3,00 мл, 6,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і невеликих частин додали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (3,00 г, 9,31 ммоль). Суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі й відфільтрували. Зібрану тверду речовину промили EtOAc, і об'єднали промивні розчини з фільтратом. Розчин концентрували й одержали неочищений (2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-2-іл метанол (0,95 г, вихід 105 %), що використовували прямо на наступному етапі.

35 MC (apci) m/z=197,1 (M+H).

Етап D: Одержання етил 5-((2R, 5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксилату. Суміш ((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-2-іл)метанола (0,910 г, 4,64 ммоль) етил 5-хлорпіразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксилату (препарат В, 1,05 г, 4,64 ммоль) і DIEA (1,10 мл, 6,00 ммоль) в ізопропіловому спирті (1,0 мл) нагрівали при 90 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували, а залишок очистили обернено-фазовою колоночною хроматографією (0-50 % ацетонітрил/вода) з наступною нормально-фазовою колоночною хроматографією (2-5 % MeOH/ДХМ) для одержання етил 5-((2R, 5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксилату (0,250 г, вихід 14 %) у вигляді в'язкої, прозорої маслянистої речовини. MC (apci) m/z=386,0 (M+H).

45

Етап Е: Одержання 5-((2R, 5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбонової кислоти. Суміш етил 5-((2R, 5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксилату (0,250 г, 0,649 ммоль) і 2 М розчину гідроксида натрію (3,24 мл, 6,48 ммоль) в MeOH (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів, а потім при 50 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш остидили до кімнатної температури й додали 4 М розчин HCl у диоксані (1,78 мл, 7,14 ммоль). Суміш концентрували, а залишок очистили обернено-фазовою колоночною хроматографією (0-40 % ацетонітрил/вода) для одержання 5-((2R, 5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-a] піримідин-3-карбонової кислоти (210 мг, вихід 90 %) у вигляді твердої білої речовини. MC (apci) m/z=358,0 (M+H).

50

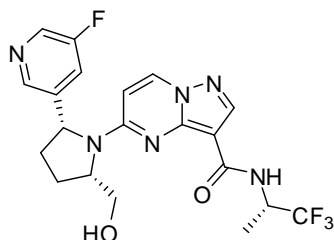
55

Етап F: Одержання 5-((2R, 5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксаміду. До суміші 5-((2R, 5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбонової кислоти (10,0 мг, 0,028 ммоль), (R)-1,1,1-трифторпропан-2-аміну (6,33 мг, 0,056 ммоль) і HATU (10,5 мг, 0,045 ммоль) у сухому ДМФ (0,2 мл) додали DIEA (15,0 мкл, 0,084 ммоль). Реакційну

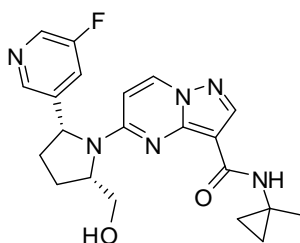
60

емність продули азотом, закрили, і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш прямо очистили обернено-фазовою колоночною хроматографією (0-50 % CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (6,50 мг, вихід 51 %) у вигляді твердої білої речовини. МС (арсі) m/z=453,0 (M+H).

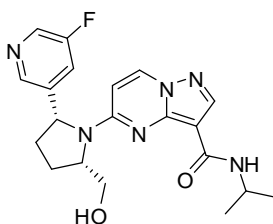
5 Приклад 213



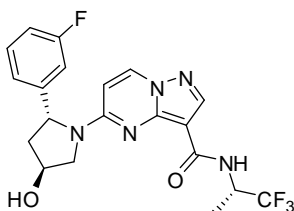
10 5-((2R, 5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил) піролідин-1-іл)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід  
Одержали за способом приклада 212, етап F, використовуючи (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амін (тверда біла речовина; 5,5 мг, 43 %). МС (арсі) m/z=453,0 (M+H).  
Приклад 214



15 5-((2R, 5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил) піролідин-1-іл)-N-(1-метилциклопропіл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід  
Одержали за способом приклада 212, етап F, використовуючи 1-метилциклопропанамін (тверда біла речовина; 2,5 мг, 22 %). МС (арсі) m/z=411,1 (M+H).  
20 Приклад 215



25 5-((2R, 5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил) піролідин-1-іл)-N-ізопропілпіразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід  
Одержали за способом приклада 212, етап F, використовуючи ізопропіламін (тверда біла речовина; 2,5 мг, 12 %). МС (арсі) m/z=399,1 (M+H).  
30 Приклад 216



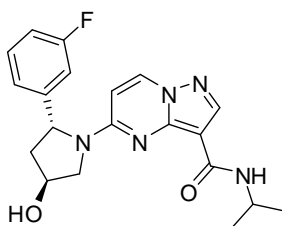
5-((2R, 4S)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання (етил 5-((2R, 4S)-4-ацетокси-2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. До суміші етил 5-((2R, 4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (приклад 41, етап Е, 260 мг, 0,702 ммоль) і  $\text{PPh}_3$  (460 мг, 1,75 ммоль) у ТГФ (10,0 мл) додали ДІАД (276 мкл, 1,40 ммоль), а потім оцтову кислоту (80,4 мкл, 1,40 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин, а потім концентрували. Залишок очистили обернено-фазовою колоночною хроматографією (0-70 % ацетонітрил/вода) для одержання етил 5-((2R, 4S)-4-ацетокси-2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (228 мг, вихід 79 %). МС (арсі)  $m/z=413,0$  (M+H).

Етап В: Одержання 5-((2R, 4S)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. Суміш етил 5-((2R, 4S)-4-ацетокси-2-(3-фторфеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (225 мг, 0,546 ммоль) і  $\text{NaOH}$  (131 мг, 1,64 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (1,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин, а потім протягом 3 годин при 60 °C. Суміш остудили до кімнатної температури й додали 4 М розчин  $\text{HCl}$  у диоксані (1 мл). Суміш концентрували, а залишок обробили ДХМ. Суміш відфільтрували через Целіт і концентрували для одержання 5-((2R, 4S)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (188 мг, вихід 10 %) у вигляді твердої білої речовини. МС (арсі)  $m/z=343,0$  (M+H).

Етап С: Одержання 5-((2R, 4S)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. Одержали способом, що описаний в прикладі 212, етап F, використовуючи 5-((2R, 4S)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонову кислоту й (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амін (тверда біла речовина; 2,1 мг, вихід 16 %). МС (арсі)  $m/z=438,0$  (M+H).

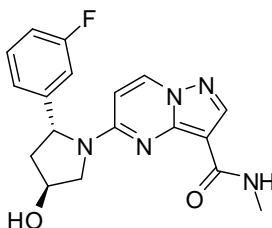
Приклад 217



5-((2R, 4S)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)-N-ізопропілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 212, етап F, використовуючи 5-((2R, 4S)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (приклад 216 етап В) і ізопропіламін. Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді твердої білої речовини (5,5 мг, вихід 49 %). МС (арсі)  $m/z=384,1$  (M+H).

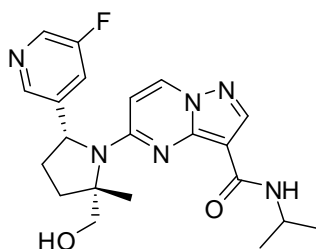
Приклад 218



5-((2R, 4S)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали способом, що описаний в прикладі 212, етап F, використовуючи 5-((2R, 4S)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (приклад 216 етап В) і метиламін. Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді твердої білої речовини (6,1 мг, вихід 29 %). МС (арсі)  $m/z=356,1$  (M+H).

## Приклад 219



5 5-((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-іл)-N-ізопропілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Етап А: Одержання (2S, 5R)-1-трет-бутил 2-етил 5-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1,2-дикарбоксилату. Суміш (2S, 5R)-етил 5-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-2-карбоксилату (приклад 212, етап В, 1,00 г, 4,20 ммоль), ди-трет-бутил дикарбоната (0,962 г, 4,41 ммоль) і ПС-ДМАП (0,210 г, 0,210 ммоль, концентрація 1,00 ммоль/г) у сухому ДХМ (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш відфільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очистили на силікагелевому стовпчику (2-10 % MeOH/ДХМ) для одержання (2S, 5R)-1-трет-бутил 2-етил 5-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1,2-дикарбоксилату (1,36 г, вихід 96 %) у вигляді жовтої маслянистої речовини. МС (арсі)  $m/z=339,0$  (M+H).

Етап В: Одержання (2S, 5R)-1-трет-бутил 2-етил 5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилату. Розчин (2S, 5R)-1-трет-бутил 2-етил 5-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1,2-дикарбоксилату (250 мг, 0,739 ммоль) у ТГФ (10 мл) остудили до  $-78^{\circ}\text{C}$  і по краплях додали 0,5 М розчин KHMDS у толуолі (1,77 мл, 0,885 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при  $-78^{\circ}\text{C}$  і додали MeI (59,9 мкл, 0,960 ммоль). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури й додали насичений водяний розчин NaCl (20 мл). Суміш екстрагували EtOAc (2  $\times$  50 мл), а об'єднані органічні екстракти відфільтрували й концентрували для одержання (2S, 5R)-1-трет-бутил 2-етил 5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилату (255 мг, вихід 98 %) у вигляді прозорої маслянистої речовини. МС (арсі)  $m/z=353,1$  (M+H).

Етап С: Одержання (2S, 5R)-трет-бутил 5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату. Розчин (2S, 5R)-1-трет-бутил 2-етил 5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-метилпіролідін-1,2-дикарбоксилату (240 мг, 0,681 ммоль) у ТГФ (10 мл) остудили до  $-78^{\circ}\text{C}$  і по краплях додали 1 М розчин  $\text{LiAlH}_4$  у ТГФ (1,50 мл, 1,50 ммоль). Реакційну суміш залишили нагріватися до  $0^{\circ}\text{C}$  і гасили невеликими частинами  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (967 мг, 6,81 ммоль). Суміш відфільтрували й концентрували для одержання (2S, 5R)-трет-бутил 5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (200 мг, вихід 95 %). МС (арсі)  $m/z=311,1$  (M+H).

Етап D: Одержання ((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-метилпіролідін-2-іл)метанола гідрохлориду. До розчину (2S, 5R)-трет-бутил 5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (200 мг, 0,644 ммоль) у ДХМ (5 мл) додали 4 М розчин HCl у диоксані (1,61 мл, 6,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, а потім концентрували для одержання ((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-метилпіролідін-2-іл) метанолу гідрохлориду (130 мг, вихід 96 %). МС (арсі)  $m/z=211,1$  (M+H).

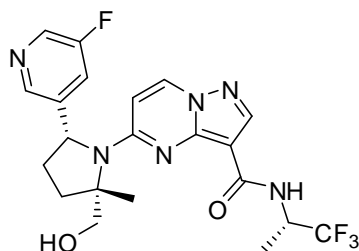
Етап Е: Одержання етил 5-((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату. У реакційну колбу помістили ((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-метилпіролідін-2-іл)метанолу гідрохлорид (0,135 г, 0,547 ммоль), етил 5-хлорпіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилат (препарат В, 0,136 г, 0,602 ммоль), ДІЕА (0,124 мл, 0,711 ммоль) і ізопропіловий спирт (1 мл). Колбу закрили й нагрівали суміш при  $190^{\circ}\text{C}$  протягом 48 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури й концентрували. Залишок очистили обернено-фазовою колоночною хроматографією (0-50 % ацетонітрil/вода) для одержання етил 5-((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (55 мг, вихід 25 %) у вигляді грузлої прозорої маслянистої речовини. МС (арсі)  $m/z=400,1$  (M+H).

Етап F: Одержання 5-((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонової кислоти. Суміш етил 5-((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (52,0 мг, 0,130 ммоль) і NaOH (26,0 мг, 0,325 ммоль) в MeOH (1,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин. Реакційну суміш обробили HCl (4 н. у диоксані, 163 мкл, 0,651

ммоль) і концентрували. Залишок обробили ДХМ і відфільтрували через Целіт. Розчин концентрували для одержання 5-((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (29 мг, вихід 60 %) у вигляді твердої білої речовини. МС (арсі)  $m/z=372,0$  (M+H).

Етап G: Одержання 5-((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-іл)-N-ізопропілпіразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. Одержали у відповідності зі способом приклада 212, етап F, використовуючи 5-((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту й ізопропіламін. Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді твердої білої речовини (7,2 мг, вихід 46 %). МС (арсі)  $m/z=413,1$  (M+H).

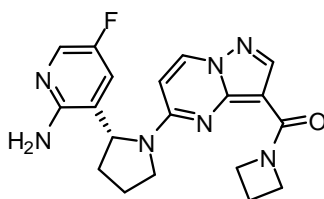
Приклад 220



5-((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-іл)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали у відповідності зі способом приклада 212, етап F, використовуючи 5-((2S, 5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонову кислоту (приклад 219, етап F) і (S)-1,1, 2-амін. Зазначену в заголовку сполуку одержали у вигляді твердої білої речовини (5,4 мг, вихід 31 %). МС (арсі)  $m/z=467,1$  (M+H).

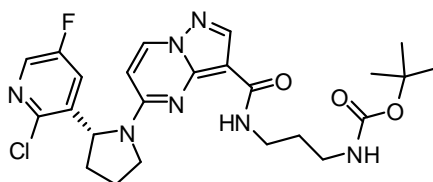
Приклад 221



(R)-5-(2-(2-аміно-5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(азетидин-1-іл)метанон

Суміш (R)-N-(3-амінопропіл)-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду гідрохлориду (приклад 142, 83 мг, 0,190 ммоль) і  $\text{POCl}_3$  (697 мкл, 7,62 ммоль) закрили в колбі й нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  протягом 5 хвилин. Реакційну суміш розбавили 1 мл гептану й двічі готовили азеотропну суміш для одержання неочищеного продукту. Неочищений матеріал очистили обернено-фазовою хроматографією (від 5 до 40 % суміш ацетонітрил/вода) для одержання зазначеної в заголовку продукту у вигляді твердої білої речовини (2 мг, 3 %). ЖХМС (арсі)  $m/z=382,3$  (M+H).

Приклад 222



(R)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо) пропілкарбамат

Етап A: Одержання (R)-трет-бутил 2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-карбоксилату: Розчин трет-бутил піролідін-1-карбоксилату (1 мл, 5,70 ммоль) і (-)-спартеїну (1,31 мл, 5,70 ммоль) у безводному МТБЕ (30 мл) спочатку остидили до  $-78^\circ\text{C}$  під азотом, а потім по краплях

через шприц, протягом 15 хвилин, додали втор-бутиллитий (4,07 мл, 1,4 М, 5,70 ммоль), підтримуючи температуру нижче -75 °С. Блідо-жовтуватий розчин перемішували при -78 °С протягом 3 годин, а потім по краплях, протягом 15 хвилин, обробили хлоридом цинку (3,80 мл, 1,0 М, 3,80 ммоль), підтримуючи температуру нижче -73 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин, потім помістили у водяну лазню кімнатної температури й перемішували ще годину. Тут утворилася значна кількість білого осаду. Суміш обробили 5-фторпіридином (1,00 г, 4,75 ммоль) у МТБЕ (5 мл), а потім додали ацетат палладію (53 мг, 0,24 ммоль) і три-трет-бутилфосфіну тетрафторборат (83 мг, 0,28 ммоль). Суміш залишили перемішуватися при кімнатній температурі на ніч до завершення реакції. Суміш обробили NH<sub>4</sub>OH (1 мл), перемішували протягом 30 хвилин і відфільтрували через GF/F папір, промиваючи МТБЕ. Фільтрат промили 10 % розчином лимонної кислоти (30 мл), і виконали зворотне промивання водного шару за допомогою МТБЕ (2 × 30 мл). Об'єднані органічні фази промили насиченим сольовим розчином (20 мл), висушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували для одержання неочищеного продукту у вигляді темно-жовтуватої маслянистої речовини. Неочищений матеріал очистили на 50 г картриджі з діоксиду кремнію Biotage SNAP, елюючи 10 % EtOAc у гексанах для одержання заданого продукту у вигляді безбарвної маслянистої речовини (0,5 г, 35 %). МС (арсі) m/z=201,1 (M+H-Вос).

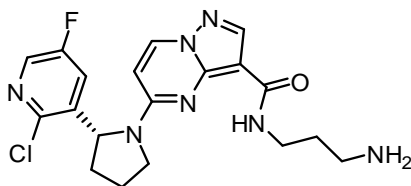
Етап В: Одержання (R)-2-хлор-5-фтор-3-(піролідин-2-іл) піридину дигідрохлорида: До розчину (R)-трет-бутил 2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-карбоксилату (500 мг, 1,66 ммоль) у диоксані (5 мл) додали HCl (4 н. у диоксані, 20 мл), а потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували й обробили Et<sub>2</sub>O, потім висушили у вакуумі для одержання продукту у вигляді твердої білої речовини (0,36 г, 80 %). МС (арсі позит.) m/z=201,1 (M+H). Енантіомірний надлишок (e.i. %) продукту склав >92 % у відповідності зі способом, описаним для препарату А.

Етап С: Одержання (R)-етил 5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: До розчину етил 5-гідроксипіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату (препарат В, етап А, 275 мг, 1,33 ммоль) у безводному ДМФ (5 мл) додали (бензотріазол-1-ілокси) трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (BOP) (646 мг, 1,46 ммоль). Гетерогенну суміш перемішували протягом 10 хвилин, а потім додали ДІЕА (1,16 мл, 6,6 ммоль), потім додали (R)-2-хлор-5-фтор-3-(піролідин-2-іл)піридину дигідрохлорид (363 мг, 1,33 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі до завершення реакції. Суміш розділили між 10 % розчином лимонної кислоти (30 мл) і EtOAc (30 мл), і екстрагували водний шар EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні фази послідовно промили водою (20 мл), насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), водою (20 мл) і насиченим сольовим розчином (3 × 20 мл), потім висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували для одержання неочищеного продукту у вигляді жовтогарячої піни. Неочищений матеріал очистили на 25 г картриджі з діоксиду кремнію Biotage SNAP, елюючи 1 % MeOH/ДХМ для одержання заданого продукту у вигляді піни кремового кольору (0,35 г, 68 %). МС (арсі позит.) m/z=390,0 (M+H).

Етап D: Одержання (R)-5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. Одержали способом, що описаний для препарату С, етап В, замінивши (R)-етил 5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат на (R)-етил 5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат. МС (арсі позит.) m/z=361,9 (M+H).

Етап Е: Одержання (R)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)пропілкарбамату. Одержали у відповідності зі способом, описаному в прикладі 141, замінивши (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонову кислоту на (R)-5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту для одержання зазначеної в заголовку продукту у вигляді твердої білої речовини. ЖХМС (арсі позит.) m/z=418,2 (M+H-Вос).

Приклад 223



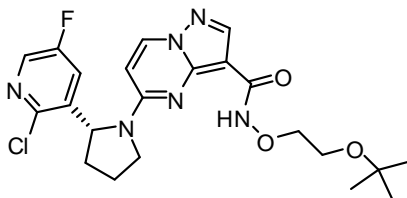
(R)-N-(3-амінопропіл)-5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)

піролідин-1-іл)піразоло[1,5-

а)піримідин-3-карбоксамід

Суміш (R)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)пропілкарбамата (приклад 222, 6 мг, 0,012 ммоль) і HCl (4 н. у діоксані, 145 мл, 0,58 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували для одержання продукту у вигляді твердої білої речовини. ЖХМС (арсі позит.)  $m/z=418,1$  (M+H).

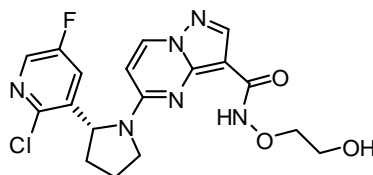
Приклад 224



(R)-N-(2-трет-бутоксietокси)-5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Одержали у відповідності зі способом, описаним у прикладі 222, етап E, замінивши трет-бутил 3-амінопропілкарбамат на O-(2-трет-бутоксietил)гідроксиаміну гідрохлорид для одержання зазначеної в заголовку продукту у вигляді твердої білої речовини (58 мг, 87 %). ЖХМС (арсі)  $m/z=476,9$  (M+H).

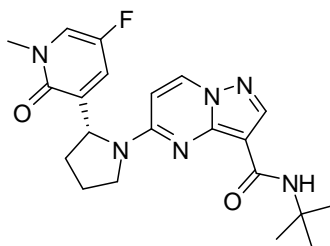
Приклад 225



(R)-5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідроксietокси)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

(R)-N-(2-трет-бутоксietокси)-5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід (приклад 224, 57 мг, 0,120 ммоль) обробили HCl (4 N у діоксані, 1,49 мл, 5,98 ммоль). а потім двома краплями MeOH для одержання прозорого безбарвного розчину. Після перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрували й висушили для одержання зазначеної в заголовку продукту у вигляді твердої білої речовини, вважаючи вихід кількісним. ЖХМС (арсі)  $m/z=421,0$  (M+H)

Приклад 226



(R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

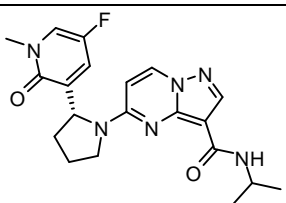
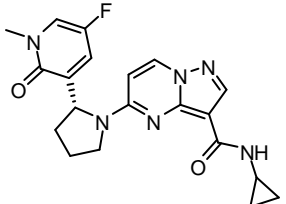
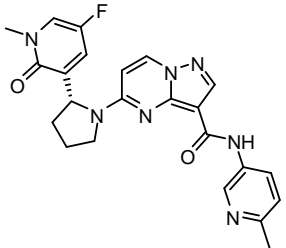
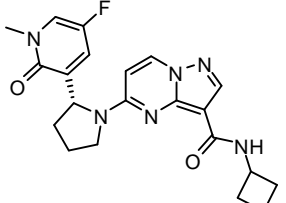
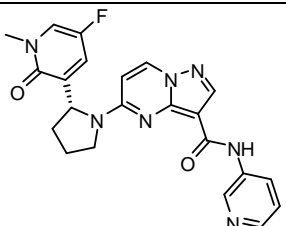
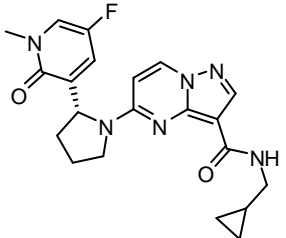
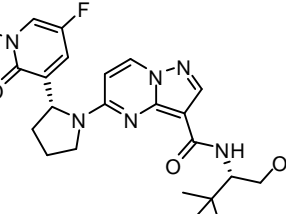
Одержали способом, що описаний в прикладі 140, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонову кислоту (препарат R) і 2-амін. Залишок очистили колоночною хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 3 % сумішшю MeOH/ДХМ для одержання зазначеної в заголовку сполуки (26 мг, вихід 75 %). МС (арсі)  $m/z=413,1$  (M+H).

Сполуки, перераховані в нижченаведеній таблиці, одержали способом, що описаний в прикладі 140, шляхом взаємодії (R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат R) з відповідним амінним вихідним матеріалом у присутності амідного агента, що зшиває (напр., EDCI/HOBt) і

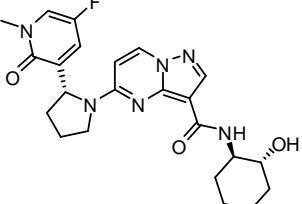
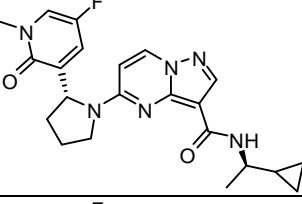
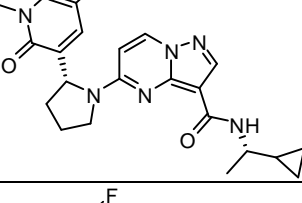
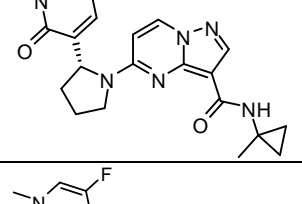
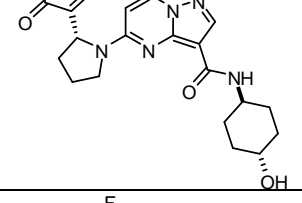
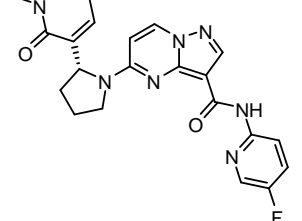


органічної основи (напр., TEA) у розчиннику (напр., ДХМ).

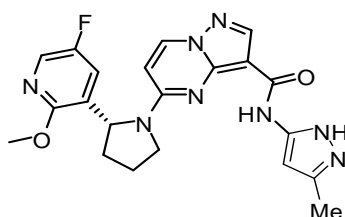
Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
227		(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-ізопропілпіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=399.1 (M+H)
228		(R)-N-циклопропіл-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=397.1 (M+H)
229		(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(6-метилпіридин-3-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=448.1 (M+H)
230		(R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=411.1 (M+H)
231		(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(піридин-3-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=434.1 (M+H)
232		(R)-N-(циклопропілметил)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=411.1 (M+H)
233		5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3,3-диметилбутан-2-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=457.1 (M+H)

Таблиця

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
234		5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-((1R, 2R)-2-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=455.1 (M+H)
235		N-((R)-1-циклопропілетил)-5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=425.1 (M+H)
236		N-((S)-1-циклопропілетил)-5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=425.1 (M+H)
237		(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-метилциклопропіл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=411.1 (M+H)
238		5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=455.1 (M+H)
239		(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(5-фторпіридин-2-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід	MS (apci) m/z=452.1 (M+H)

Приклад 240



(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід

До суспензії (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбонової кислоти (препарат К, 101 мг, 0,283 ммоль) у ТГФ (5 мл) додали триетиламін (34,3 мг, 0,339 ммоль), а потім додали 2,4, 6-трихлорбензоїлхлорид (75,8 мг, 0,311 ммоль). Суспензію перемішували протягом 2 годин, потім увели 3-метил-1H-піразол-5-амін (35,7 мг, 0,367 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розділили між EtOAc (20 мл) і насиченим водяним розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Після поділу фаз водний шар екстрагували EtOAc (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари висушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), відфільтрували й концентрували. Залишок очистили хроматографією на діоксиді кремнію (EtOAc/MeOH 20:1) для одержання зазначеної в заголовку продукту (23 мг, 19 %). ЖХМС (арсі) m/z=437,0 (M+H).

Сполуки, перераховані в таблиці F, також одержали способом, що описаний в прикладі 240, використовуючи (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-a] піримідин-3-карбонову кислоту, препарат К) і відповідний амін.

Таблиця F

№ прикладу	Структура	Хімічна назва	Дані
241		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл) піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=437.0 (M+H)
242		(R)-N-(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-a] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=463.0 (M+H)
243		(R)-N-(3-етил-1H-піразол-5-іл)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-a] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=451.0 (M+H)
244		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл) піролідин-1-іл)-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)піразоло[1,5-a] піримідин-3-карбоксамід	LCMS (арсі) m/z=465.0 (M+H)

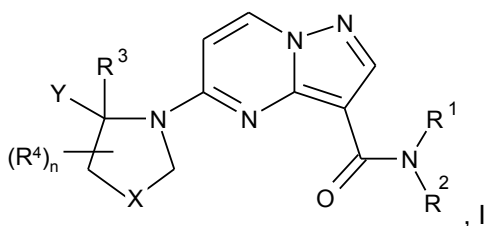
Сполуки в таблиці G також можуть бути отримані у відповідності зі способом прикладу 240.

Таблиця G

№ прикладу	Структура	Назва
245		(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
246		(R)-N-(1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

## 5 1. Сполука, яка має загальну формулу I



або її сіль, де:

R<sup>1</sup> є Н або (1-6Салкіл);

10 R<sup>2</sup> є Н, (1-6С)алкілом, -(1-6С)фторалкілом, -(1-6С)дифторалкілом, -(1-6С)трифторалкілом, -(1-6С)хлоралкілом, -(2-6С)хлорфторалкілом, -(2-6С)дифторхлоралкілом, -(2-6С)хлоргідроксіалкілом, -(1-6С)гідроксіалкілом, -(2-6С)дигідроксіалкілом, -(1-6Салкіл)CN, -(1-6Салкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6Салкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3Салкіл), -(1-6Салкіл)NH<sub>2</sub>, -(1-6Салкіл)NH(1-4Салкіл), -(1-6Салкіл)N(1-4Салкіл)<sub>2</sub>, -(1-6Салкіл)NHC(=O)O(1-4Салкіл), -(1-6Салкіл)гетСус<sup>1</sup>, -(1-6Салкіл)гетАг<sup>1</sup>, гетАг<sup>2</sup>, гетСус<sup>2</sup>, -O(1-6Салкіл), що у деяких випадках заміщений галогеном, ОН

15 або (1-4С)алокси, -O(3-6Сциклоалкіл), Сус<sup>1</sup>, -(1-6Салкіл)(3-6Сциклоалкіл), -(1-6Салкіл)(1-4Салкокси), -(1-6Сгідроксіалкіл)(1-4Салкокси), містчковим 7-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним (1-6С)гідроксіалкілом, або містчковим 7-8-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих атоми азоту;

20 або NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює 4-6-членне азициклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з (1-6С)алкілу, ОН, СО<sub>2</sub>Н, (1-3Салкіл)СО<sub>2</sub>Н, -O(1-6Салкіл) і (1-6С)гідроксіалкілу;

гетСус<sup>1</sup> є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибрані з N і O, де гетСус<sup>1</sup> у деяких випадках заміщений оксо, ОН, галогеном або (1-6С)алкілом;

25 гетСус<sup>2</sup> є 6-членним вуглець-зв'язаним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з N і O, де гетСус<sup>2</sup> є в деяких випадках заміщеним F, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(1-3Салкіл) або галогеном;

гетАг<sup>1</sup> є 5-членним гетероариліновим кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатоми, незалежно вибрані з N і O, і в деяких випадках заміщеним (1-4С)алкілом;

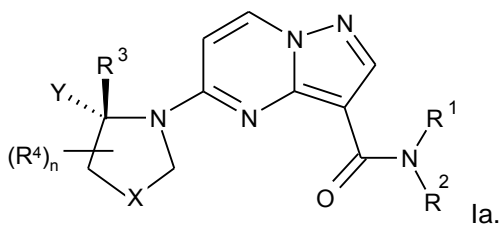
30 гетАг<sup>2</sup> є 5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має 1-2 кільцевих атоми азоту, і в деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з (1-4С)алкілу, (3-6С)циклоалкілу, галогену й ОН;

Сус<sup>1</sup> є 3-6-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з -(1-4Салкіл), -ОН, -ОМе, -СО<sub>2</sub>Н, -(1-4Салкіл)ОН, галогену й CF<sub>3</sub>;

- Y є (i) фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-4C)алкокси,  $-\text{CF}_3\text{-CHF}_2$ ,  $-\text{O}(1\text{-}4\text{Салкіл})\text{гетСус}^3$ ,  $-(1\text{-}4\text{Салкіл})\text{гетСус}^3$ ,  $-\text{O}(1\text{-}4\text{Салкіл})\text{O}(1\text{-}3\text{Салкіл})$  і  $-\text{O}(3\text{-}6\text{Сдигідроксіалкіл})$ , або (ii) 5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має кільцевий гетероатом, вибраний з N і S, де зазначене гетероарилінове кільце в деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $-\text{O}(1\text{-}4\text{Салкіл})$ , (1-4C)алкілу й  $\text{NH}_2$ , або (iii) пірид-2-он-3-іловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену й (1-4C)алкілу; гетСус<sup>3</sup> є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно вибрані з N і O, і в деяких випадках заміщеним (1-6C)алкілом;
- 10 X є  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  або  $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ ;  
 $\text{R}^d$  є H або  $-(1\text{-}4\text{Салкіл})$ ;  
 $\text{R}^3$  є H або  $-(1\text{-}4\text{Салкіл})$ ;  
кожний з  $\text{R}^4$  незалежно вибраний з галогену,  $-(1\text{-}4\text{C})\text{алкілу}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-(1\text{-}4\text{C})\text{алкокси}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(1\text{-}4\text{Салкіл})$  і  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ; і
- 15 n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.
2. Сполука за п. 1, де:  
 $\text{R}^1$  є H або  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})$ ;  
 $\text{R}^2$  є H, (1-6C)алкілом,  $-(1\text{-}6\text{C})\text{фторалкілом}$ ,  $-(1\text{-}6\text{C})\text{гідроксіалкілом}$ ,  $-(2\text{-}6\text{C})\text{дигідроксіалкілом}$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{CN}$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{NHSO}_2(1\text{-}3\text{Салкіл})$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{NH}_2$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{NH}(1\text{-}4\text{Салкіл})$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{N}(1\text{-}4\text{Салкіл})_2$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{гетСус}^1$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{гетAr}^1$ , гетAr<sup>2</sup>, гетСус<sup>2</sup>,  $-\text{O}(1\text{-}6\text{Салкіл})$ ,  $-\text{O}(3\text{-}6\text{Сциклоалкіл})$ , Сус<sup>1</sup> або містчковим 7-членним циклоалкіловим кільцем, або  $\text{NR}^1\text{R}^2$  утворює 4-6-членне азациклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з (1-6C)алкілу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$  і  $(1\text{-}3\text{Салкіл})\text{CO}_2\text{H}$ ;
- 25 гетСус<sup>1</sup> є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно вибрані з N і O, де гетСус<sup>1</sup> у деяких випадках заміщений оксогрупою;  
гетСус<sup>2</sup> є 6-членним вуглець-зв'язаним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 гетероатомів, незалежно вибрані з N і O, де гетСус<sup>2</sup> є в деяких випадках заміщеним F,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  або  $\text{SO}_2(1\text{-}3\text{Салкіл})$ ;
- 30 гетAr<sup>1</sup> є 5-членним гетероариліновим кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно вибрані з N і O, і в деяких випадках заміщеним (1-4C)алкілом;  
гетAr<sup>2</sup> є 5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має 1-2 кільцевих атомів азоту, і в деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з  $-(1\text{-}4\text{C})\text{алкілу}$ ;  
Сус<sup>1</sup> є 3-6-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з  $-(1\text{-}4\text{Салкіл})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$  і  $-(1\text{-}4\text{Салкіл})\text{OH}$ ;
- 35 Y є (i) фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $-(1\text{-}4\text{C})\text{алкокси}$ ,  $-\text{CF}_3\text{-CHF}_2$ ,  $-\text{O}(1\text{-}4\text{Салкіл})\text{гетСус}^3$  і  $-\text{O}(1\text{-}4\text{Салкіл})\text{O}(1\text{-}3\text{Салкіл})$ , або (ii) 5-6-членним гетероариліновим кільцем, що має кільцевий гетероатом, вибраний з N і S, де зазначене гетероарилінове кільце у деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $-\text{O}(1\text{-}4\text{Салкіл})$  і (1-4C)алкілу;
- 40 гетСус<sup>3</sup> є 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 кільцевих гетероатомів, незалежно вибрані з N і O;  
X є  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  або  $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$ ;  
 $\text{R}^d$  є H або  $-(1\text{-}4\text{Салкіл})$ ;  
 $\text{R}^3$  є H або  $-(1\text{-}4\text{Салкіл})$ ;  
кожний з  $\text{R}^4$  незалежно вибраний з галогену,  $-(1\text{-}4\text{C})\text{алкілу}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-(1\text{-}4\text{C})\text{алкокси}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(1\text{-}4\text{Салкіл})$  і  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; і
- 45 n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.
3. Сполука за п. 1 або 2, де:  
 $\text{R}^1$  є H або  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})$ ; і  
 $\text{R}^2$  є H, (1-6C)алкілом,  $-(1\text{-}6\text{C})\text{фторалкілом}$ ,  $-(1\text{-}6\text{C})\text{гідроксіалкілом}$ ,  $-(2\text{-}6\text{C})\text{дигідроксіалкілом}$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{CN}$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{NHSO}_2(1\text{-}3\text{Салкіл})$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{NH}_2$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{NH}(1\text{-}4\text{Салкіл})$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{N}(1\text{-}4\text{Салкіл})_2$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{гетСус}^1$ ,  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{гетAr}^1$ , гетAr<sup>2</sup>,  $-\text{O}(1\text{-}6\text{Салкіл})$ ,  $-\text{O}(3\text{-}6\text{Сциклоалкіл})$ , або 3-, 4- або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з  $-(1\text{-}4\text{Салкіл})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{OMe}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$  і  $-(1\text{-}4\text{Салкіл})\text{OH}$ , або  $\text{NR}^1\text{R}^2$  утворює 4-6-членне азациклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з (1-6C)алкілу,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$  і  $(1\text{-}3\text{Салкіл})\text{CO}_2\text{H}$ .
4. Сполуки за п. 1 або 2, де:  
60  $\text{R}^1$  є H або  $-(1\text{-}6\text{Салкіл})$ ;

- $R^2$  є Н, (1-6С)алкілом, -(1-6С)фторалкілом, -(1-6С)гідроксіалкілом, -(2-6С)дигідроксіалкілом, -(1-6Салкіл)CN, -(1-6Салкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6Салкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3Салкіл), -(1-6Салкіл)NH<sub>2</sub>, -(1-6Салкіл)NH(1-4Салкіл), -(1-6Салкіл)N(1-4Салкіл)<sub>2</sub>, -(1-6Салкіл)гетСус<sup>1</sup>, -(1-6Салкіл) гетAr<sup>1</sup>, гетAr<sup>2</sup>, гетСус<sup>2</sup>, -O(1-6Салкіл), -O(3-6Сциклоалкіл) або місточковим 7-членним циклоалкіловим кільцем,  
 5 або NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює 4-6-членне азациклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з (1-6С)алкілу, -ОН, -CO<sub>2</sub>H і (1-3Салкіл)CO<sub>2</sub>H.  
 5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де R<sup>2</sup> є Н або -(1-6С)алкілом.  
 6. Сполука за п. 5, де R<sup>2</sup> є -(1-6С)алкілом.  
 10 7. Сполука за п. 6, де R<sup>2</sup> є метилом, етилом, ізопропілом або трет-бутилом.  
 8. Сполука за п. 5, де R<sup>2</sup> є Н.  
 9. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де R<sup>2</sup> є -(1-6С)гідроксіалкілом або -(2-6С)дигідроксіалкілом.  
 10. Сполука за п. 9, де R<sup>2</sup> є CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОН, CH<sub>2</sub>CH(ОН)CH<sub>2</sub>ОН або C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>ОН)<sub>2</sub>.  
 11. Сполука за п. 1 або 2, де R<sup>2</sup> є Сус<sup>1</sup> або місточковим 7-членним циклоалкіловим кільцем.  
 15 12. Сполука за п. 11, де R<sup>2</sup> є Сус<sup>1</sup>, у деяких випадках заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з метилу, -ОН, -CH<sub>2</sub>ОН і -CO<sub>2</sub>H.  
 13. Сполука за п. 12, де R<sup>2</sup> є циклопропілом.  
 14. Сполука за п. 1 або 2, де Сус<sup>1</sup> є 3-, 4- або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з -(1-4Салкіл), -ОН,  
 20 -ОМе, -CO<sub>2</sub>H і -(1-4Салкіл)ОН.  
 15. Сполука за п. 1, де Сус<sup>1</sup> є 3-, 4- або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з -(1-4Салкіл), -ОН, -ОМе, -CO<sub>2</sub>H, -(1-4Салкіл)ОН, галогену й CF<sub>3</sub>.  
 16. Сполука за п. 1 або 2, де R<sup>2</sup> є 3-, 4- або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких  
 25 випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з -(1-4Салкіл), -ОН, -ОМе, -CO<sub>2</sub>H і -(1-4Салкіл)ОН.  
 17. Сполука за п. 16, де R<sup>2</sup> є циклопропілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з метилу, -CO<sub>2</sub>H або -CH<sub>2</sub>ОН.  
 18. Сполука за п. 1 або 2, де R<sup>2</sup> є -O(1-6Салкіл) або -O(3-6Сциклоалкіл).  
 30 19. Сполука за п. 18, де R<sup>2</sup> вибраний з -ОМе, -OEt і циклопропокси.  
 20. Сполука за п. 1 або 2, де R<sup>2</sup> вибраний з -(1-6С)фторалкілу, -(1-6Салкіл)CN, -(1-6Салкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> і -(1-6Салкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3Салкіл).  
 21. Сполука за п. 20, де R<sup>2</sup> вибраний з -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОН, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>ОН, -CH<sub>2</sub>CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> і -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.  
 35 22. Сполука за п. 1 або 2, де R<sup>2</sup> вибраний з -(1-6Салкіл)NH<sub>2</sub>, -(1-6Салкіл)NH(1-4Салкіл) і -(1-6Салкіл)N(1-4Салкіл)<sub>2</sub>.  
 23. Сполука за п. 22, де R<sup>2</sup> вибраний з -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> і -(1-6Салкіл)NMe<sub>2</sub>.  
 24. Сполука за п. 1 або 2, де R<sup>2</sup> вибраний з -(1-6Салкіл)гетСус<sup>1</sup> і -(1-6Салкіл)гетAr<sup>1</sup>.  
 25. Сполука за п. 1 або 2, де R<sup>2</sup> вибраний з -(1-6Салкіл)гетAr<sup>1</sup> і гетAr<sup>2</sup>.  
 40 26. Сполука за будь-яким із пп. 1-25, де R<sup>1</sup> є Н.  
 27. Сполука за п. 1, де NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює 4-6-членне азациклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з -(1-6С)алкілу, -ОН, -CO<sub>2</sub>H і -(1-3Салкіл)CO<sub>2</sub>H.  
 28. Сполука за будь-яким із пп. 1-27, де Х є -CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.  
 45 29. Сполука за п. 28, де Х є -CH<sub>2</sub>-.  
 30. Сполука за будь-яким із пп. 1-27, де Х є -CH<sub>2</sub>O-.  
 31. Сполука за будь-яким із пп. 1-27, де Х є -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-.  
 32. Сполука за будь-яким із пп. 1-31, де Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або  
 50 більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-4С)алкокси, -CF<sub>3</sub>-CHF<sub>2</sub>, -O(1-4Салкіл)гетСус<sup>3</sup>, -O(1-4Салкіл)гетСус<sup>3</sup> й -O(1-4Салкіл)O(1-3Салкіл).  
 33. Сполука за п. 32, де Y є фенілом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з -F, -Cl, -ОМе, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, морфолінілетоксу, морфолінілетилу й -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОМе.  
 34. Сполука за п. 33, де Y є фенілом, 3-фторфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2-хлор-5-фторфенілом, 2-метоксифенілом, 2-метокси-5-фторфенілом, 2-трифторметил-5-фторфенілом, 2-дифторметил-5-фторфенілом, 3-хлор-5-фторфенілом, 3-фтор-5-(2-морфолінілетокси)фенілом, 3-фтор-5-(2-морфолінілетил)фенілом, 5-фтор-2-(2-морфолінілетил)фенілом, 3-фтор-5-метоксіетоксифенілом або 5-фтор-2-метоксіетоксифенілом.

35. Сполука за будь-яким із пп. 1-31, де Y є фторфенілом, у деяких випадках заміщеним одним замісником, вибраним з -O(1-4Салкіл)гетСус<sup>3</sup>, -O(1-4Салкіл)O(1-3Салкіл) й -O(3-6Сдигідроксіалкіл).
- 5 36. Сполука за п. 35, де Y є фторфенілом, заміщеним одним замісником, вибраним з морфолінілетокси, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, 2,3-дигідроксипропоксиди й 2,2-диметил-1,3-діоксоланілу.
37. Сполука за п. 34, де Y є 2,5-дифторфенілом.
38. Сполука за будь-яким із пп. 1-31, де Y є 5-6-членним гетероарилловим кільцем, що має кільцевий гетероатом, вибраний з N і S, де зазначене кільце в деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, -O(1-4Салкіл) і (1-4С)алкілу.
- 10 39. Сполука за п. 38, де Y є піридилом, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з F, -OMe і Me.
40. Сполука за п. 39, де Y є пірид-2-илом, пірид-3-илом, 5-фторпірид-3-илом, 2-метокси-5-фторпірид-3-илом або 2-метил-5-фторпірид-3-илом.
41. Сполука за будь-яким із пп. 1-31, де Y є 5-6-членним гетероарилловим кільцем, що має кільцевий гетероатом, вибраний з N і S, де зазначене кільце заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену й (1-4С)алкілу.
- 15 42. Сполука за п. 41, де Y є піридилом, заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з F, метилу й етилу.
43. Сполука за п. 42, де Y є 5-фторпірид-3-илом, 2-метил-5-фторпірид-3-илом або 2-етил-5-фторпірид-3-илом.
- 20 44. Сполука за п. 40 або 43, де Y є 5-фторпірид-3-илом.
45. Сполука за будь-яким із пп. 1-31, де Y є пірид-2-он-3-іловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену й (1-4С)алкілу.
46. Сполука за п. 45, де Y є 5-фторпіридин-2(1H)-оном, у деяких випадках заміщеним (1-4С)алкілом.
- 25 47. Сполука за п. 1, де:  
R<sup>1</sup> є H або -(1-6Салкіл);  
R<sup>2</sup> є H, (1-6С)алкілом, -(1-6С)фторалкілом, -(1-6С)гідроксіалкілом, -(2-6С)дигідроксіалкілом, -(1-6Салкіл)CN, -(1-6Салкіл)SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(1-6Салкіл)NHSO<sub>2</sub>(1-3Салкіл), -(1-6Салкіл)NH<sub>2</sub>, -(1-6Салкіл)NH(1-4Салкіл), -(1-6Салкіл)N(1-4Салкіл)<sub>2</sub>, -(1-6Салкіл)гетСус<sup>1</sup>, -(1-6Салкіл)гетAg<sup>1</sup>, гетAg<sup>2</sup>, гетСус<sup>2</sup>, -O(1-6Салкіл), -O(3-6Сциклоалкіл) або Сус<sup>1</sup>;  
або NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> утворює 4-6-членне азициклічне кільце, у деяких випадках заміщене одним або більше замісниками, незалежно вибраними з (1-6С)алкілу, -ОН, -CO<sub>2</sub>H і (1-3Салкіл)CO<sub>2</sub>H;  
Сус<sup>1</sup> є 3-, 4- або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або
- 35 більше замісниками, незалежно вибраними з -(1-4Салкіл), -ОН, -OMe, -CO<sub>2</sub>H і -(1-4Салкіл)ОН.  
X є CH<sub>2</sub>; і  
Y є (i) фторфенілом, у деяких випадках заміщеним одним замісником, вибраним з -O(1-4Салкіл)гетСус<sup>3</sup>, -(1-4Салкіл)гетСус<sup>3</sup>, -O(1-4Салкіл), O(1-3Салкіл) й -O(3-6Сдигідроксіалкіл), (ii) піридилом, заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з F, метилу й етилу, або (iii) 5-фторпіридин-2(1H)-оном, у деяких випадках заміщеним (1-4С)алкілом.
- 40 48. Сполука за п. 47, де Y є фторфенілом, у деяких випадках заміщеним одним замісником, вибраним -O(1-4Салкіл)гетСус<sup>3</sup>, -(1-4Салкіл)гетСус<sup>3</sup>, -O(1-4Салкіл)O(1-3Салкіл) й -O(3-6Сдигідроксіалкіл).
49. Сполука за п. 47, де Y є піридилом, заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з F, метилу й етилу.
- 45 50. Сполука за п. 47, де Y є 5-фторпіридин-2(1H)-оном, у деяких випадках заміщеним (1-4С)алкілом.
51. Сполука за будь-яким із пп. 47-50, де R<sup>2</sup> є 3-, 4- або 5-членним циклоалкіловим кільцем, у деяких випадках заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з -(1-4Салкіл), -ОН, -OMe, -CO<sub>2</sub>H і -(1-4С)алкілОН.
- 50 52. Сполука за п. 51, де R<sup>4</sup> є OH, F, метилом або CH<sub>2</sub>OH.
53. Сполука за п. 52, де n дорівнює 0, 1 або 2.
54. Сполука за п. 53, де R<sup>3</sup> є воднем.
55. Сполука за будь-яким із пп. 1-54, де Y має абсолютну конфігурацію формули Ia:



56. Сполука за будь-яким із пп. 1-55, де  $R^3$  є H.

57. Сполука за будь-яким із пп. 1-56, де n дорівнює 0-2, а  $R^4$  є F або Me.

58. Сполука за п. 57, де n дорівнює 0.

59. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I, як визначено в будь-якому із пп. 1-58, або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

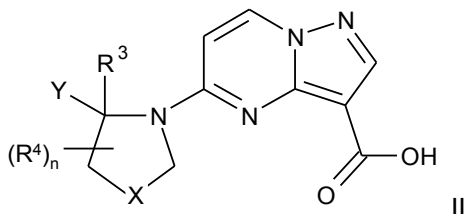
60. Спосіб лікування захворювання або порушення, вибраного з болю, раку, запалення, нейродегенеративного захворювання, інфекції *Trypanosoma cruzi* або atopічних дерматитів у ссавців, за яким вводять зазначеному ссавцеві терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, як визначено в будь-якому із пп. 1-58, або її фармацевтично прийнятної солі.

61. Спосіб за п. 60, який **відрізняється** тим, що захворюванням або порушенням є біль.

62. Сполука формули I за будь-яким із пп. 1-58 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні болю, раку, запалення, нейродегенеративного захворювання, інфекції *Trypanosoma cruzi* або atopічних дерматитів.

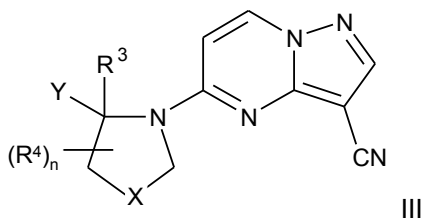
63. Спосіб одержання сполуки за п. 1, за яким здійснюють:

(a) реакцію відповідної сполуки формули II



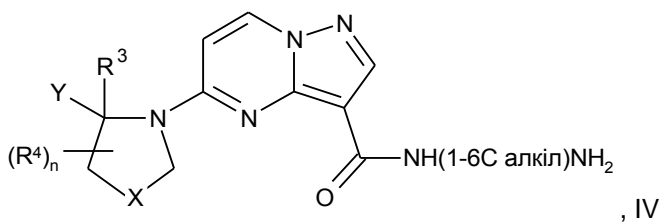
або її реактивного похідного з аміном, що має формулу  $HNR^1R^2$ ; або

(b) для сполук формули I, де кожний з  $R^1$  і  $R^2$  є воднем, реакцію сполуки формули III



з неорганічною кислотою; або

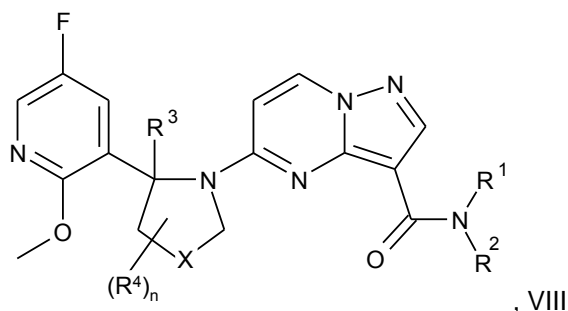
(c) для сполуки формули I, де  $R^2$  є (алкіл) $NHSO_2$ (1-3Салкіл), реакцію сполуки, що має формулу IV



з -(1-3Салкіл) $SO_2Cl$ ; або

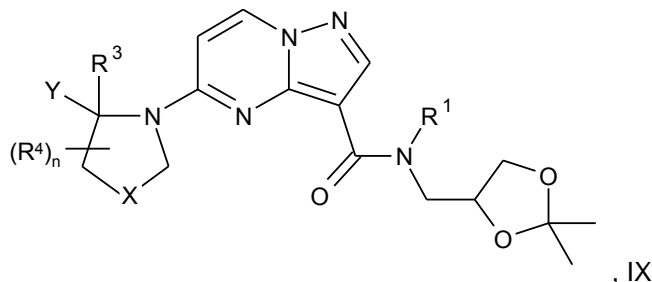
(d) для сполук формули I, де Y є 5-фторпіридин-2(1H)-ом, обробку відповідної сполуки, що має формулу VIII





кислотою при підвищених температурах; або

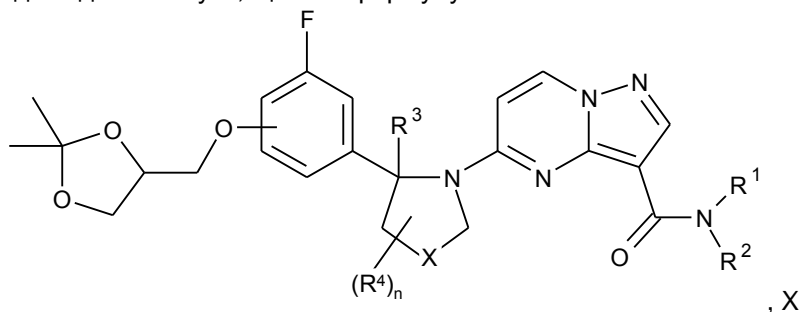
(е) для сполуки формули I, де R² є CH₂CH(OH)CH₂OH, обробку відповідної сполуки, що має формулу IX



5

кислотою; або

(ф) для сполуки формули I, де Y є фторфенілом, заміщеним -OCH₂CH(OH)CH₂OH, обробку відповідної сполуки, що має формулу X



10

кислотою; і

видалення або введення, за необхідності, будь-яких захисних груп і одержання, за необхідності, солі.

64. Сполука за п. 1, вибрана з групи:

- 15 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(піридин-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(3-метилпіридин-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(2-морфоліноетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 20 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-((5-метилфуран-2-іл)метил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 25 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-(2-метил-1-морфолінопропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 30 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)піперидин-4-карбонової кислоти;

- (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)піперидин-4-іл)оцтової кислоти;  
(R)-N-циклопропіл-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
5 (R)-N-циклобутил-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
N-((2S)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
10 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метанону;  
5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)метанону;  
15 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((1-метил-1H-імідазол-4-іл)метил)піразол[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
20 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((1-метил-1H-піразол-4-іл)метил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)етил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-(2-оксоімідазолідин-1-іл)етил)піразол[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
25 (R)-N-(2-(1H-імідазол-4-іл)етил)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразол[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((R)-2,3-дигідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
30 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N,N-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-N-(2-(1H-імідазол-1-іл)етил)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((S)-2,3-дигідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
35 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(3-гідроксіазетидин-1-іл)метанону;  
(R)-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)метанону;  
40 транс-4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)циклогексанкарбонової кислоти;  
5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
5-((R)-2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
45 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-N-циклопропіл-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-N-(2-циклопропан-2-іл)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
50 (R)-N-(ціанометил)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
N-циклопропіл-5-((2R,4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
55 N-трет-бутил-5-((2R,4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
5-((2R,4R)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;

- (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(1-сульфамойлпіперидин-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-(метилсульфонамідо)етил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-сульфамойлетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 10 (R)-N-циклопропіл-5-(2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (діастереомер 1);  
 15 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(4-гідрокси-4-метилциклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (діастереомер 2);  
 (R)-N-циклопропіл-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 20 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-морфоліноетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 N-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 25 N-((R)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-метил-1-(метилсульфонамідо)пропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-(2-аміно-2-метилпропіл)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 30 (R)-N-трет-бутил-5-(4,4-дифтор-2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(1,3-дигідрокси-2-метилпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 35 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((3S,4R)-3-фторпіперидин-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 N-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 N-((R)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 40 (R)-5-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-метоксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-(циклопропілметокси)-5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 45 (R)-5-(5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-циклопропіл-5-(5-(2,5-дифторфеніл)-2,2-диметилпіролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-(2-циклопропан-2-іл)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 50 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-іл)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 55 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-метоксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(3-фторфеніл)піролідин-1-іл)-N-метоксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфоліноетокси)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 60 карбоксаміду;

- (R)-N-циклопропіл-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксіетокси)феніл)піролідін-1-іл)піразол[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(3-фтор-5-(2-метоксіетокси)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5 (R)-N-циклопропіл-5-(2-(5-фтор-2-метоксіпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метоксіпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 10 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксіпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(1-фтор-2-метилпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксіпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксіпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-метоксіпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 15 (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)циклопропанкарбонової кислоти;  
 (R)-N-циклопропіл-5-(2-(3-фтор-5-(2-морфоліноетокси)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 20 (R)-N-циклопропіл-5-(2-(5-фтор-2-(2-морфоліноетокси)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)-N-((S)-2,3-дигідроксипропокси)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксіетокси)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 25 (R)-N-циклопропіл-5-(2-(5-фтор-2-(2-метоксіетокси)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(1-метилциклопропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 30 (R)-(5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)метанону;  
 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-ізопропілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-(5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(піролідін-1-іл)метанону;  
 35 (R)-N-(5-фторпіридин-2-іл)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-(5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(3-метоксіязетидин-1-іл)метанону;  
 N-(3-хлор-2-фторпропіл)-5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 40 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(1-(трифторметил)циклопропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 45 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((цис)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(1-метилциклобутил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 50 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((1S,2S)-2-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((1S,2R)-2-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 55 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((1S,3S)-3-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-(циклопропілметил)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 60

- (R)-(5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(3-гідроксіязетидин-1-іл)метанону;  
 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((S)-2-гідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((R)-2-гідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(2-гідроксіетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 10 N-(1-циклопропілетил)-5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((R)-1-гідроксипропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 15 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((S)-1-гідроксипропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 20 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(2-гідрокси-3-метоксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((транс)-2-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 25 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((R)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 N-((R)-1-циклопропілетил)-5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 30 N-((S)-1-циклопропілетил)-5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 35 (R)-азетидин-1-іл(5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)метанону;  
 (R)-(5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(3-(гідроксиметил)азетидин-1-іл)метанону;  
 (5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)((S)-3-гідроксіпролідін-1-іл)метанону;  
 40 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(2,2,2-трифторетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 45 (R)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((1R,2R)-2-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 50 (R)-N-(2,2-дифторетил)-5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((1R,2S)-2-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((1R,2R)-2-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 55 (R)-(5-(2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(піперидин-1-іл)метанону;  
 5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((2R,3S,4S)-3-(гідроксиметил)біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;

- (R)-(5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(3-гідроксіазетидин-1-іл)метанону;  
 5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5 (R)-трет-бутил-3-(5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)пропілкарбамату;  
 (R)-N-(3-амінопропіл)-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 N-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 10 N-((S)-3-хлор-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 N-((R)-3-хлор-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 15 (R)-N-(2-хлоретокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-(5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(3-гідрокси-3-метилазетидин-1-іл)метанону;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(3-гідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 20 N-(2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 N-((R)-2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 25 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(4-гідроксибутил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-(2-трет-бутоксіетокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 30 5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((1S,3S)-3-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідроксіетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 35 5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((S)-2-гідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((R)-2-гідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 40 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-(2-гідроксіетил)піперидин-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 45 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-(2-хлоретил)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 50 (R)-N-(2-брометокси)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідроксіетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 55 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;

- 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((1S,3S)-3-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)етил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-іл)етил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(2-метоксіетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 10 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((2S,3R)-1,3-дигідроксибутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((2S,3S)-1,3-дигідроксибутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 15 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((2R,3S)-1,3-дигідроксибутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((S)-1-гідроксипропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((S)-1-гідроксибутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 20 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3,3-диметилбутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 25 N-циклопропіл-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 N-циклопропіл-5-(2-(2-етил-5-фторпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 30 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-ізопропілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 35 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідроксіетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 40 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((R)-2-гідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-метилциклопропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-метоксіетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 45 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(3-гідроксіазетидин-1-іл)метанону;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-(гідроксиметил)циклопропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 50 5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((цис)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((1S,3S)-3-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 55 5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((1R,2R)-2-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(5-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((R)-хінуклідин-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;

- 5-((R)-2-(2-етил-5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((R)-2-(2-етил-5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-((1S,3S)-3-гідроксициклопентил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5 (R)-5-(2-(2-етил-5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-(2-хлоретил)-5-(2-(5-фтор-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 10 N-циклопропіл-5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((2R)-2-(2-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 15 N-циклопропіл-5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((2R)-2-(3-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 N-циклопропіл-5-((2R)-2-(3-(2,3-дигідроксипропоксид)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 20 5-((2R)-2-(3-(2,3-дигідроксипропоксид)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 N-циклопропіл-5-((2R)-2-(2-(2,3-дигідроксипропоксид)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 25 5-((2R)-2-(2-(2,3-дигідроксипропоксид)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((2R,5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-N-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((2R,5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 30 5-((2R,5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-N-(1-метилциклопропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((2R,5S)-2-(5-фторпіридин-3-іл)-5-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)-N-ізопропілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 35 5-((2R,4S)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((2R,4S)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)-N-ізопропілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((2R,4S)-2-(3-фторфеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 40 5-((2S,5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-іл)-N-ізопропілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 5-((2S,5R)-5-(5-фторпіридин-3-іл)-2-(гідроксиметил)-2-метилпіролідін-1-іл)-N-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 45 (R)-(5-(2-(2-аміно-5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)(азетидин-1-іл)метанону;  
 (R)-трет-бутил-3-(5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)пропілкарбамату;  
 (R)-N-(3-амінопропіл)-5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 50 (R)-N-(2-трет-бутоксіетокси)-5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(2-гідроксіетокси)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 55 (R)-N-трет-бутил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-ізопропілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 (R)-N-циклопропіл-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
 60



- (R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(6-метилпіридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-N-циклобутил-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
5 (R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(піридин-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-N-(циклопропілметил)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
10 5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((S)-1-гідрокси-3,3-диметилбутан-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((1R,2R)-2-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
N-((R)-1-циклопропілетил)-5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
15 N-((S)-1-циклопропіл)-5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-метилциклопропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
5-((R)-2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-((транс)-4-гідроксициклогексил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
20 (R)-5-(2-(5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(5-фторпіридин-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(3-метил-1H-піразол-5-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
25 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-N-(3-циклопропіл-1H-піразол-5-іл)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду;  
(R)-N-(3-етил-1H-піразол-5-іл)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду і  
30 (R)-5-(2-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду.  
65. Сполука за п. 62, де вказане застосування є застосуванням для лікування раку.  
66. Сполука за п. 62, де вказане застосування є застосуванням для лікування atopічних  
35 дерматитів.

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601