



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110701** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 519/00

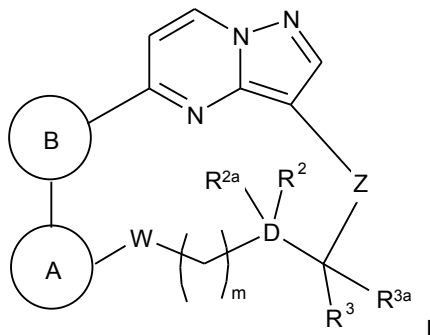
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 14588	(72) Винахідник(и):	Ендрюс Стівен Вейд (US), Кондроскі Кевін Рональд (US), Хаас Юлія (US), Цзян Юйтун (CN/US), Колаковскі Габріель Р. (US), Сео Дзеонгбеоб (KR/US), Ян Хон-Вун (KR/US), Чжао Цзянь (CN/US)
(22) Дата подання заявки:	13.05.2011	(73) Власник(и):	ЕРЕЙ БІОФАРМА ІНК., 3200 Walnut, Boulder, CO 80301, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.02.2016	(74) Представник:	Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	61/346,767, 61/426,716	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2010/048314 A1, 29.04.2010 EP 1 873 157 A1, 02.01.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	20.05.2010, 23.12.2010		
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.02.2013, Бюл.№ 3		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.02.2016, Бюл.№ 3		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/036452, 13.05.2011		

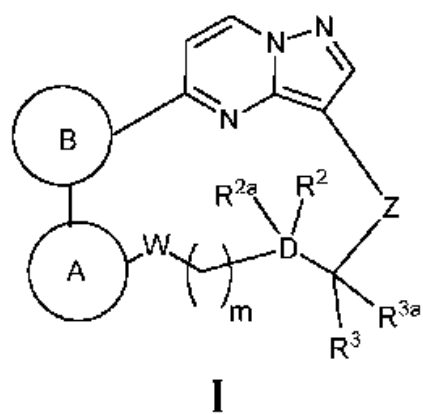
(54) МАКРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ TRK**(57) Реферат:**

Сполуки формули I



і їх фармацевтично прийнятні солі, де кільце А, кільце В, W, m, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} і Z такі, як зазначено в цьому документі, є інгібіторами кінази Trk і корисні для лікування болю, онкологічного захворювання, запалення, нейродегенеративних захворювань і деяких інфекційних захворювань.

UA 110701 C2



[0001] Цей винахід відноситься до нових сполук, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, способів одержання цих сполук і до застосування цих сполук в терапії. Зокрема, він відноситься до деяких макроциклічних сполук, які демонструють інгібування протеїн-тирозин кінрази родини Trk, і які корисні для лікування болі, онкологічного захворювання, запалення, нейродегенеративних захворювань і деяких інфекційних захворювань.

[0002] У режимах лікування больових станів, що застосовуються наразі, використовується декілька класів сполук. Опіоїди (такі як морфін) мають ряд недоліків, у тому числі блювотний ефект, виникнення закрепів і негативний вплив на дихальну систему, а також можуть викликати залежність. Нестероїдні протизапальні анальгетики (НПВС, такі як тип COX-1 або COX-2) також мають недоліки, включаючи недостатню ефективність при лікуванні тяжкої болі здатність викликати внутрішні кровотечі шлунково-кишкового тракту. Крім того, інгібітори COX-1 можуть викликати виразки слизової оболонки. Відповідно, зберігається потреба в новому і більш ефективному лікуванні з метою послаблення болі, особливо хронічної болі.

[0003] Trk є тирозинкіназами, що володіють високою афінністю рецепторів, активовані групою розчинних факторів росту, називаних нейротрофінами (NT). Родина рецепторів Trk містить три члени: TrkA, TrkB і TrkC. До нейротрофінів відносяться (i) фактор росту нервів (NGF), який активує TrkA, (ii) нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF) і NT-4/5, які активують TrkB, і (iii) NT3, який активує TrkC. Trk широко експресуються в нейрональній тканині і беруть участь в підтримці, сигналіну і виживанні нервових клітин (Patapoutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

[0004] Показано, що інгібітори сигнального шляху Trk/нейротрофінів ефективні в різних доклінічних моделях болі у тварин. Наприклад, показано, що антагоністичні антитіла проти NGF і TrkA, такі як RN-624, ефективні в моделях запальних і невропатичних болей у тварин (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. and 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 моделях невропатичних болей у тварин (Ramer, M. S. and 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).

[0005] Також було показано, що NGF, секретований пухлинними клітинами і макрофагами, що проникають в пухлину, напряду стимулює TrkA, розміщення на периферичних больових нервових волокнах. Із застосуванням різних моделей пухлин у мишей і пацієнтів, було продемонстровано, що нейтралізація NGF моноклональним антитілом подавляє пов'язаний біль до ступеню, схожого або переважаючого ступеню, відповідного найвищій переносимій дозі морфіну. Крім того, відповідно до даних безлічі досліджень, активація сигнального шляху BDNF/TrkB є модулятором різних типів болю, у тому числі болю при запаленні (Matayoshi, S., *J. Physiol.* 2005, 569:685-95), невропатичного болю (Thompson, S.W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96:7714-18) і хірургічного болю (Li, C.-Q. et al., *Molecular Pain*, 2008, 4(28), 1-11).

[0006] Нещодавно опубліковані в літературі дані також показали, що надекспресія, активація, ампліфікація внесення мутацій в кінрази Trk пов'язані з багатьма типами онкологічних захворювань, 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), колоректальний рак (Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949), меланому (Truzzi, F., et al., *Dermato-Endocrinology* 2008, 3 (1), pp. 32-36), рак голови і шиї (Yilmaz, T., et al., *Cancer Biology and Therapy* 2010, 10 (6), pp. 644-653), карциному шлунку (Du, J. et al., *World Journal of Gastroenterology* 2003, 9 (7), pp. 1431-1434), карциному легенів (Ricci A., et al., *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 25 (4), pp. 439-446), рак молочної залози (Jin, W., et al., *Carcinogenesis* 2010, 31 (11), pp. 1939-1947), гліобластоми (Wadhwa, S., et al., *Journal of Biosciences* 2003, 28 (2), pp. 181-188), медулобластоми (Gruber-Olipitz, M., et al., *Journal of Proteome Research* 2008, 7 (5), pp. 1932-1944), секреторний рак молочної залози (Euthus, D.M., et al., *Cancer Cell* 2002, 2 (5), pp. 347-348), рак слинних залоз (Li, Y.-G., et al., *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2009, 16 (6), pp. 428-430), папілярну тироїдну карциному (Greco, A., et al., *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010, 321 (1), pp. 44-49) і мієлоїдну лейкемію дорослих (Eguchi, M., et al., *Blood* 1999, 93 (4), pp. 1355-1363). В доклінічних моделях онкологічного захворювання неселективні низькомолекулярні інгібітори кіназ Trk A, B і C були ефективні як в інгібуванні росту пухлини, так і в припиненні утворення метастазів (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M.A. and Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-98; Eric Adriaenssens, E., et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351).

[0007] Крім того, показано, що інгібування сигнального шляху нейротрофінів/Trk ефективно при лікуванні в разі доклінічних моделей запальних захворювань при застосуванні антитіл проти NGF або неселективних низькомолекулярних інгібіторів кіназ Trk A, B і C. Наприклад, інгібування сигнального шляху нейротрофінів/Trk застосовували 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 захворювань шкіри, таких як дифузний нейродерміт (Dou, Y.-C., et. al. Archives of Dermatological Research (2006), 298(1), 31-37), екзема і псоріаз (Raychaudhuri, S. P., et al., J. Investigative Dermatology (2004), 122(3), 812-819).

[0008] Також був виявлений зв'язок сигнального шляху нейтрофінів/Trk, зокрема, BDNF/TrkB, в етіології нейродегенеративних захворювань, включаючи множинний склероз, хворобу Паркінсона і хворобу Альцгеймера (Sohrabji, F., Lewis, Danielle K., Frontiers in Neuroendocrinology (2006), 27(4), 404-414).

[0009] Вважають також, що рецептор TrkA грає критичну роль в патогенезі захворювання при паразитарній інфекції, викликаній *Trypanosoma cruzi* (хворобу Шагаса), у людині, яка є організмом-хазяїном (de Melo-Jorge, M., et al., Cell Host & Microbe (2007), 1(4), 251-261).

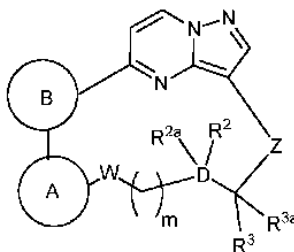
[0010] Відомо декілька класів низькомолекулярних інгібіторів кіназ Trk, які, як вважається, корисні для лікування болю або онкологічного захворювання (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3)).

[0011] Але зберігається потреба в сполуках і способах для лікування болю, зокрема, хронічного болю, а також для лікування онкологічного захворювання, запалення, нейродегенеративних захворювань і деяких інфекційних захворювань.

СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

[0012] До цього часу з'ясовано, що макроциклічні сполуки є інгібіторами кіназ Trk, зокрема, інгібіторами TrkA і/або TrkB і/або TrkC, і вони корисні для лікування порушень і захворювань, таких як онкологічне захворювання і біль, включаючи хронічний і гострий біль. Сполуки, які є інгібіторами TrkA і/або TrkB, можуть бути корисні для лікування різних типів болю, включаючи біль при запаленні, невропатичний біль і біль, пов'язану з онкологічним захворюванням, хірургічним втручанням або переломом кісток. Крім того, сполуки за винаходом можуть бути корисні для лікування запалення, нейродегенеративних захворювань і деяких інфекційних захворювань.

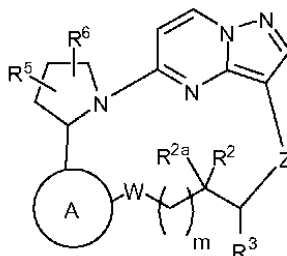
[0013] Відповідно, однією з особливостей цього винаходу є то, що він спрямований на створення нових сполук, що мають загальну Формулу I:



I

[0014] і їх стереоізомерів і фармацевтично прийнятних солей і сольватів, де кільце A, кільце B, W, m, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} і Z мають будову як зазначено в цьому документі.

[0015] Ще одним аспектом цього винаходу є то, що він спрямований на створення нових сполук, що мають загальну Формулу I:



IA

[0016] або їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів, де кільце A, W, m, R^2 , R^{2a} , R^3 , Z, R^5 і R^6 мають будову, як зазначено в цьому документі.

[0017] Ще одним аспектом цього винаходу є то, що він відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуки Формули I і носій, розчинник або допоміжну речовину.

5 [0018] Ще одним аспектом цього винаходу є то, що він відноситься до способу лікування або профілактики болю, онкологічного захворювання, запалення, нейродегенеративних захворювань і деяких інфекційних захворювань у ссавців, що включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки Формули I.

10 [0019] Ще одним аспектом цього винаходу є то, що він відноситься до застосування сполуки Формули I при виробництві медикаменту для лікування або профілактики болю, онкологічного захворювання, запалення, нейродегенеративних захворювань і деяких інфекційних захворювань.

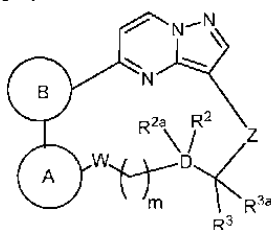
15 [0020] Ще однією особливістю цього винаходу є то, що він відноситься до застосування сполуки Формули I при лікуванні або профілактиці болю, онкологічного захворювання, запалення, нейродегенеративних захворювань і деяких інфекційних захворювань.

[0021] Ще одним аспектом є те, що запропоновані проміжні продукти для одержання сполук Формули I. В одному з варіантів втілення деякі сполуки Формули I можуть застосовуватися у якості проміжних продуктів для одержання інших сполук Формули I.

20 [0022] Ще одним аспектом є те, що запропоновані процеси одержання, способи розділення і способи очистки сполук, описаних в цьому документі.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

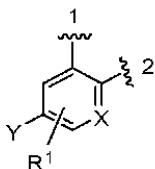
[0023] Один з варіантів втілення цього винаходу спрямований на створення сполук загальної Формули I, що містять піразоло[1,5-a]піримідинове кільце і що мають структуру:



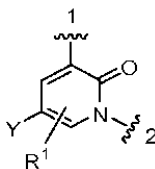
I

25 [0024] або їх фармацевтично прийнятних солей, або їх сольватів, де:

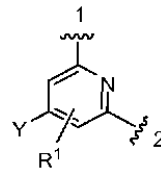
[0025] кільце A вибрано з кілець A-1, A-2 і A-3, що мають структури:



A-1



A-2



A-3

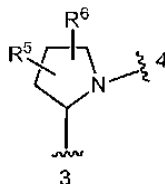
[0026] де хвиляста лінія, позначена 1, вказує точку приєднання кільця A до кільця B, а хвиляста лінія, позначена 2, позначає точку приєднання кільця A до W;

30 [0027] X є N або CH;

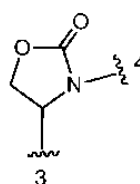
[0028] Y є H або F;

[0029] R^1 є H, (1-3C)алкокси-групою або галогеном;

[0030] кільце B вибрано з кілець B-1 і B-2, що мають структури:



B-1



B-2

35 [0031] де хвиляста лінія, позначена 3, вказує точку приєднання до кільця A, а хвиляста лінія, позначена 4, вказує точку приєднання до піразоло[1,5-a]піримідинового кільця Формули I;

[0032] W є O, NH або CH_2 , при цьому, кільце A є A-2, то W є CH_2 ;

[0033] m є 0, 1 або 2;

[0034] D є вуглецем;

[0035] R^2 і R^{2a} незалежно є H, F, (1-3 C)алкілом або OH, за умови, що R^2 і R^{2a} не є одночасно OH;

[0036] R^3 і R^{3a} незалежно є H, (1-3 C)алкілом або гідрокси(1-3 C)алкілом;

5 [0037] або D є вуглецем або азотом, R^2 і R^3 відсутні, а R^{2a} і R^{3a} разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-2 гетероатоми в кільці;

[0038] Z є $^*NR^{4a}C(=O)-$, $^*ONHC(=O)-$, $^*NR^{4b}CH_2-$ або $^*OC(=O)-$, де зірочка вказує точку приєднання Z до R^3 , що містить вуглець;

10 [0039] R^{4a} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідрокси(1-6C алкілом) або дигідрокси(2-6C алкілом);

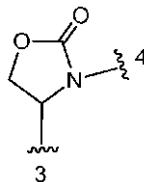
[0040] R^{4b} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідрокси(1-6C алкілом), дигідрокси(2-6C алкілом), (1-6C алкіл)C(O)-, (3-6C циклоалкіл)C(O)-, $Ar^1C(O)-$, $HOCH_2C(O)-$, (1-6C алкіл)сульфонілом, (3-6C циклоалкіл)сульфонілом, $Ar^2(SO_2)-$, HO_2CCH_2- або (1-6C алкіл)NH(CO)-;

15 [0041] Ar^1 є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-6C)алкілу і (1-6C)алкокси-групи;

[0042] Ar^2 є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-6C)алкілу і (1-6C)алкокси-групи; і

20 [0043] R^5 і R^6 незалежно є H, галогеном, OH, (1-6C)алкілом або гідрокси(1-6C)алкілом.

[0044] В одному з варіантів втілення Формули I кільце B є кільцем B-2, що має структуру:

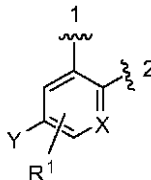


B-2

[0045] D є вуглецем, R^2 і R^{2a} незалежно є (1-3 C)алкілом, а R^3 і R^{3a} незалежно є H, (1-3 C)алкілом або гідрокси(1-3 C)алкілом, або

25 [0046] D є вуглецем або азотом, R^2 і R^3 відсутні, а R^{2a} і R^{3a} разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-2 гетероатоми в кільці.

[0047] В одному з варіантів втілення Формули I кільце A є кільцем A-1, що має структуру:



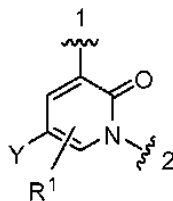
A-1

30 [0048] де X, Y і R^1 мають будову, як зазначено в Формулі I. В одному з варіантів втілення Формули I X є CH. В одному з варіантів втілення X є N. В одному з варіантів втілення Формули I Y є F. В одному з варіантів втілення Y є H. В одному з варіантів втілення Формули I R^1 є H. В одному з варіантів втілення R^1 є (1-3C)алкокси-групою. Одним з прикладів є метокси-група. В одному з варіантів втілення R^1 є галогеном. В одному з варіантів втілення R^1 є F.

35 [0049] Конкретні приклади кільця A, коли воно представлено структурою A-1, включають структури:



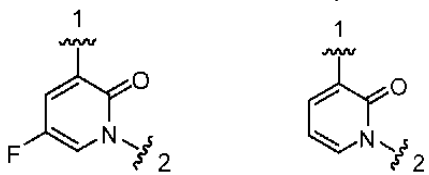
[0050] В одному з варіантів втілення кільця A є кільцем A-2, що має структуру:



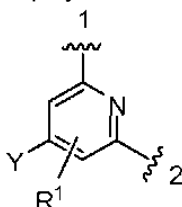
A-2

[0051] де $Y \in H$ або F . В одному з варіантів втілення $Y \in F$. В одному з варіантів втілення $Y \in H$. В одному з варіантів втілення $R^1 \in H$. В одному з варіантів втілення $R^1 \in (1-3C)$ алкокси-групою. Одним з прикладів є метокси-група. В одному з варіантів втілення $R^1 \in$ галогеном. В
5 одному з варіантів втілення $R^1 \in F$.

[0052] Конкретними прикладами кільця А, коли воно представлено кільцем А-2, є структури:



[0053] В одному з варіантів втілення Формули I кільце А є кільцем А-3, що має структуру:



A-3

10 [0054] де Y і R^1 мають будову, як зазначено в Формулі I. В одному з варіантів втілення $Y \in F$. В одному з варіантів втілення $Y \in H$. В одному з варіантів втілення $R^1 \in H$. В одному з варіантів втілення $R^1 \in (1-3C)$ алкокси-групою. Одним з прикладів є метокси-група. В одному з варіантів втілення $R^1 \in$ галогеном. В одному з варіантів втілення $R^1 \in F$.

[0055] Конкретними прикладами кільця А, коли воно представлено кільцем А-3, є структури:



15

[0056] В одному з варіантів втілення Формули I $W \in O$.

[0057] В одному з варіантів втілення $W \in NH$.

[0058] В одному з варіантів втілення $W \in CH_2$.

20 [0059] В одному з варіантів втілення Формули I $D \in$ вуглецем, R^2 і R^{2a} незалежно $\in H, F, (1-3C)$ алкілом або OH (за умови, що R^2 і R^{2a} не є одночасно OH), а R^3 і R^{3a} незалежно $\in H, (1-3C)$ алкілом або гідрокси(1-3 C)алкілом.

[0060] В одному з варіантів втілення R^2 і R^{2a} незалежно $\in H, F$, метилом або OH , за умови, що R^2 і R^{2a} не є одночасно OH .

25 [0061] В одному з варіантів втілення R^2 і R^{2a} обидва $\in H$.

[0062] В одному з варіантів втілення $R^2 \in H$, а $R^{2a} \in F$.

[0063] В одному з варіантів втілення R^2 і R^{2a} обидва $\in F$.

[0064] В одному з варіантів втілення $R^2 \in H$, а $R^{2a} \in OH$.

[0065] В одному з варіантів втілення $R^2 \in H$, а $R^{2a} \in$ метилом.

[0066] В одному з варіантів втілення R^2 і R^{2a} обидва \in метилом.

30 [0067] В одному з варіантів втілення R^3 і R^{3a} незалежно $\in H, (1-3C)$ алкілом або гідрокси(1-3 C)алкілом.

[0068] В одному з варіантів втілення $R^{3a} \in H$. В одному з варіантів втілення $R^3 \in H$. В одному з варіантів втілення як R^3 , так і $R^{3a} \in H$.

[0069] В одному з варіантів втілення R^{3a} є (1-3C)алкілом. Приклади включають метил, етил, пропіл і ізопропіл. В одному з варіантів втілення R^3 є (1-3C)алкілом. Приклади включають метил, етил, пропіл і ізопропіл.

[0070] В одному з варіантів втілення R^{3a} є (1-3C)алкілом, а R^3 є H. В одному з варіантів втілення R^{3a} є метилом, а R^3 є H.

[0071] В одному з варіантів втілення як R^{3a} , так і R^3 є (1-3C)алкілом. В одному з варіантів втілення R^{3a} і R^{3a} обидва є метилом.

[0072] В одному з варіантів втілення R^3 є гідрокси(1-3C)алкілом. Приклади включають гідроксиметил, 2-гідроксиетил, 2-гідроксипропіл і 3-гідроксипропіл. В одному з варіантів втілення R^3 є гідроксиметилом, 2-гідроксиетилом, 2-гідроксипропілом або 3-гідроксипропілом, а R^{3a} є H.

[0073] В одному з варіантів втілення Формули I D є вуглецем або азотом, R^2 і R^3 відсутні, а R^{2a} і R^{3a} разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-2 гетероатоми в кільці. В одному з варіантів втілення R^{2a} і R^{3a} разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-2 атома азоту в кільці. Приклади гетероарильних кілець включають піридинне і піразолільне кільце. Конкретні приклади гетероарильних кілець включають структури:



[0074] В одному з варіантів втілення Z є $^*-NR^{4a}C(=O)-$.

[0075] В одному з варіантів втілення R^{4a} є H.

[0076] В одному з варіантів втілення R^{4a} є (1-6C)алкілом. Приклади включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл і ізобутіл.

[0077] В одному з варіантів втілення R^{4a} є фторо(1-6C)алкілом. Приклади включають фторметил і 2-фторетил.

[0078] В одному з варіантів втілення R^{4a} є дифторо(1-6C)алкілом. Приклади включають дифторметил і 2,2-дифторетил.

[0079] В одному з варіантів втілення R^{4a} є трифторо(1-6C)алкілом. Приклади включають трифторметил і 2,2,2-трифторетил.

[0080] В одному з варіантів втілення R^{4a} є гідрокси(1-6C)алкілом. Приклади включають гідроксиметил, 2-гідроксиетил, 2-гідроксипропіл і 3-гідроксипропіл.

[0081] В одному з варіантів втілення R^{4a} є дигідрокси(2-6C)алкілом. Приклад включає 2,3-дигідроксипропіл.

[0082] В одному з варіантів втілення R^{4a} є H або (1-6C)алкілом. В одному з варіантів втілення R^{4a} є H або Me.

[0083] Прикладом Z , представленого формулою $^*-NR^{4a}C(=O)-$, є $^*-ONHC(=O)-$.

[0084] В одному з варіантів втілення Z є $^*-NR^{4b}CH_2-$.

[0085] В одному з варіантів втілення R^{4b} є H.

[0086] В одному з варіантів втілення R^{4b} вибраний з (1-6C)алкілу, фторо(1-6C)алкілу, дифторо(1-6C)алкілу і трифторо(1-6C)алкілу.

[0087] В одному з варіантів втілення R^{4b} є (1-6C)алкілом. Приклади включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл і трет-бутіл. В одному з варіантів втілення R^{4b} є метилом.

[0088] В одному з варіантів втілення R^{4b} є фторо(1-6C)алкілом. Приклади включають фторметил і 2-фторетил.

[0089] В одному з варіантів втілення R^{4b} є дифторо(1-6C)алкілом. Приклади включають дифторметил і 2,2-дифторетил.

[0090] В одному з варіантів втілення R^{4b} є трифторо(1-6C)алкілом. Приклади включають трифторметил і 2,2,2-трифторетил.

[0091] В одному з варіантів втілення R^{4b} вибраний з (1-6C алкіл)C(O)-, (3-6C циклоалкіл)C(O)-, $Ar^1C(O)-$ і $HOCH_2C(O)-$.

[0092] В одному з варіантів втілення R^{4b} є (1-6C алкіл)C(O)-. Приклади включають $CH_3C(O)-$, $CH_3CH_2C(O)-$, $CH_3CH_2CH_2C(O)-$ і $(CH_3)_2CHC(O)-$. В одному з варіантів втілення R^4 є $CH_3C(O)-$.

[0093] В одному з варіантів втілення R^{4b} є (3-6C циклоалкіл)C(O)-. Приклади включають циклопропіл-C(O)-, циклобутил-C(O)-, циклопентил-C(O)- і циклогексил-C(O)-.

[0094] В одному з варіантів втілення R^{4b} є $Ar^1C(O)-$. Прикладом є феніл-C(O)-.

[0095] В одному з варіантів втілення R^{4b} є $HOCH_2C(O)-$.

[0096] В одному з варіантів втілення R^{4b} вибраний з (1-6C алкіл)сульфонілу, (3-6C циклоалкіл)сульфонілу і $Ar^2(SO_2)-$.

[0097] В одному з варіантів втілення R^{4b} є (1-6C алкіл)сульфонілом. Приклади включають метилсульфоніл, етилсульфоніл і пропілсульфоніл.

[0098] В одному з варіантів втілення R^{4b} є (3-6C циклоалкіл)сульфонілом. Приклади включають циклопропілсульфоніл, циклобутилсульфоніл, цикlopентилсульфоніл і циклогексилсульфоніл. В одному з варіантів втілення R^4 є метилсульфонілом.

[0099] В одному з варіантів втілення R^{4b} є $Ar^2(SO_2)-$. Прикладом є фенолсульфоніл.

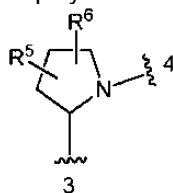
[00100] В одному з варіантів втілення R^{4b} є HO_2CCH_2- .

[00101] В одному з варіантів втілення R^{4b} є (1-6C алкіл)NH(CO)-. Приклади включають $CH_3NHC(O)-$, $CH_3CH_2NHC(O)-$, $CH_3CH_2CH_2NHC(O)-$ і $(CH_3)_2CHNHC(O)-$. В одному з варіантів втілення R^4 є $CH_3NHC(O)-$.

[00102] В одному з варіантів втілення R^{4b} вибраний з H, метилу, $-C(O)CH_3$, метилсульфонілу, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_2COOH$ і $-C(O)NHCH_2CH_3$.

[00103] В одному з варіантів втілення Z є $*-OC(=O)-$.

[00104] В одному з варіантів втілення Формули I кільце B є кільцем B-1:



B-1

[00105] де R^5 і R^6 незалежно є H, галогеном, OH, (1-6C)алкілом або гідрокси(1-6C)алкілом.

[00106] В одному з варіантів втілення R^5 і R^6 незалежно є H, F, OH, (1-6C)алкілом або гідрокси(1-6C)алкілом. В одному з варіантів втілення R^5 є H, а R^6 є H, F, OH, (1-6C)алкілом або гідрокси(1-6C)алкілом.

[00107] В одному з варіантів втілення R^5 і R^6 незалежно є H, F, OH, (1-3C)алкілом або гідрокси(1-3C)алкілом. В одному з варіантів втілення R^5 є воднем, а R^6 є H, F, OH, (1-3C)алкілом або гідрокси(1-3C)алкілом.

[00108] В одному з варіантів втілення R^5 і R^6 незалежно є H, F, OH, метилом, етилом, $HOCH_2-$ або $HOCH_2CH_2-$. В одному з варіантів втілення R^5 є воднем, а R^6 є H, F, OH, метилом, етилом, $HOCH_2-$ або $HOCH_2CH_2-$.

[00109] В одному з варіантів втілення R^5 і R^6 незалежно є H, F або метилом. В одному з варіантів втілення R^5 є H, а R^6 є H, F або метилом.

[00110] В одному з варіантів втілення R^5 є H, а R^6 є F.

[00111] В одному з варіантів втілення R^5 є H, а R^6 є метилом.

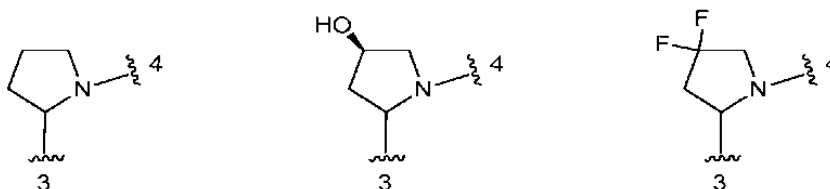
[00112] В одному з варіантів втілення R^5 і R^6 обидва є H.

[00113] В одному з варіантів втілення R^5 і R^6 обидва є F.

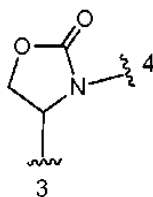
[00114] В одному з варіантів втілення R^5 і R^6 обидва є метилом.

[00115] В одному з варіантів втілення кільце B є кільцем B-1, яке необов'язково заміщене одним або двома замісниками, незалежно вибраними з OH і F, за умови, що два замісники, що є OH, не приєднані до одного і того ж атому вуглецю в кільці.

[00116] Конкретні приклади кільця B, коли воно представлено кільцем B-1, включають структури:

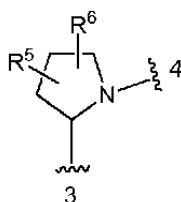


[00117] В одному з варіантів втілення Формули I кільце B є кільцем B-2, що має формулу:



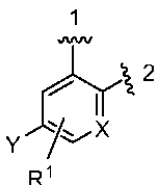
B-2

- [00118] В одному з варіантів втілення $m \in 0$.
 [00119] В одному з варіантів втілення $m \in 1$.
 [00120] В одному з варіантів втілення $m \in 2$.
 5 [00121] Один з варіантів втілення цього винаходу відноситься до сполуки загальної Формули I або їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів, де:
 [00122] кільце B є кільцем B-1:

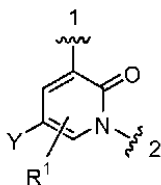


B-1

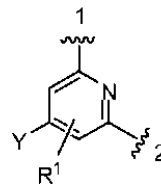
[00123] кільце A вибрано з кілець A-1, A-2 і A-3, що мають структури:



A-1



A-2



A-3

10

[00124] де хвиляста лінія, позначена 1, вказує точку приєднання кільця A до піролідинового кільця Формули I, а хвиляста лінія, позначена 2, вказує на точку приєднання кільця A до W;

[00125] X є N або CH;

[00126] Y є H або F;

15

[00127] R^1 є H, (1-3C)алкокси-групою або галогеном;

[00128] W є O, NH або CH_2 , при цьому, коли кільце A є A-2, то W є CH_2 ;

[00129] $m \in 0, 1$ або 2;

[00130] D є вуглецем;

20

[00131] R^2 і R^{2a} незалежно є H, F, (1-3 C)алкілом або OH, за умови, що R^2 і R^{2a} не є одночасно OH;

[00132] R^3 і R^{3a} незалежно є H, (1-3 C)алкілом або гідрокси(1-3 C)алкілом;

[00133] або R^2 і R^3 відсутні, а R^{2a} і R^{3a} разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють бівалентне 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-2 атоми азоту в кільці.

[00134] Z є $^*-NR^{4a}C(=O)-$, $^*-ONHC(=O)-$, $^*-NR^{4b}CH_2-$ або $^*-OC(=O)-$, де зірочка вказує точку приєднання Z до R^3 , що містить вуглець;

25

[00135] R^{4a} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідрокси(1-6C алкілом) або дигідрокси(2-6C алкілом);

[00136] R^{4b} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідрокси(1-6C алкілом), дигідрокси(2-6C алкілом), (1-6C алкіл)C(O)-, (3-6C циклоалкіл)C(O)-, $Ar^1C(O)-$, $HOCH_2C(O)-$, (1-6C алкіл)сульфонілом, (3-6C циклоалкіл)сульфонілом, $Ar^2(SO_2)-$, HO_2CCH_2- або (1-6C алкіл)NH(CO)-;

30

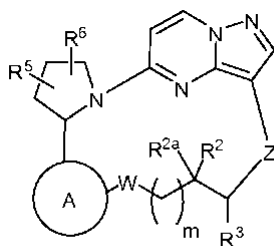
[00137] Ar^1 є фенолом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-6C)алкілу і (1-6C)алкокси-групи;

[00138] Ar^2 є фенолом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-6C)алкілу і (1-6C)алкокси-групи; і

35

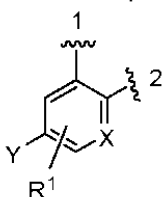
[00139] R^5 і R^6 незалежно є H, галогеном, OH, (1-6C)алкілом або гідрокси(1-6C)алкілом.

[00140] Один з варіантів втілення цього винаходу відноситься до сполук загальної Формули IA

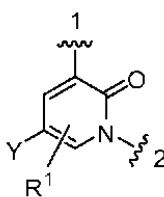


IA

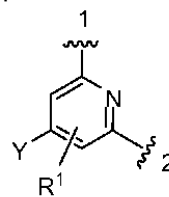
- 5 [00141] або їх фармацевтично прийнятних солей, або їх сольватів, де:
[00142] кільце A вибрано з кілець A-1, A-2 і A-3, що мають структури:



A-1



A-2



A-3

[00143] де хвиляста лінія, позначена 1, вказує точку приєднання кільця A до піролідинового кільця Формули I, а хвиляста лінія, позначена 2, вказує точку приєднання кільця A до W;

[00144] X є N або CH;

[00145] Y є H або F;

[00146] R¹ є H, (1-3C)алкокси-групою або галогеном;

[00147] W є O, NH або CH₂, при цьому, коли кільце A є A-2, то W є CH₂;

[00148] m є 0, 1 або 2;

[00149] R² і R^{2a} незалежно є H, F або OH, за умови, що R² і R^{2a} не є одночасно OH;

[00150] R³ є H, (1-3 C)алкілом або гідрокси(1-3 C)алкілом;

[00151] Z є *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- або *-OC(=O)-, де зірочка вказує точку приєднання Z до R³, що містить вуглець;

[00152] R^{4a} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідрокси(1-6C алкілом) або дигідрокси(2-6C алкілом);

[00153] R^{4b} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідрокси(1-6C алкілом), дигідрокси(2-6C алкілом), (1-6C алкіл)C(O)-, (3-6C циклоалкіл)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C алкіл)сульфонілом, (3-6C циклоалкіл)сульфонілом, Ar²(SO₂)-, NO₂CCH₂- або (1-6C алкіл)NH(CO)-;

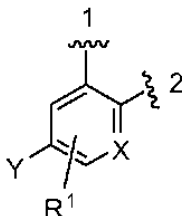
[00154] Ar¹ є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-6C)алкілу і (1-6C)алкокси-групи;

[00155] Ar² є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-6C)алкілу і (1-6C)алкокси-групи; і

[00156] R⁵ і R⁶ незалежно є H, галогеном, OH, (1-6C)алкілом або гідрокси(1-6C)алкілом.

[00157] В одному з варіантів втілення Формула IA включає сполуки, де:

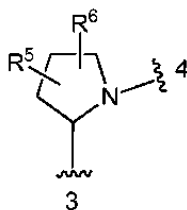
[00158] кільце A є кільцем A-1, представленим структурою



A-1

[00159] де хвиляста лінія, позначена 1, вказує точку приєднання кільця A до піролідинового кільця Формули I, а хвиляста лінія, позначена 2, вказує точку приєднання кільця A до W;

[00160] кільце B є кільцем B-1, представленим структурою



B-1

[00161] де хвиляста лінія, позначена 3, вказує точку приєднання до кільця А, а хвиляста лінія, позначена 4, вказує точку приєднання до піразоло[1,5-а]піримідинового кільця Формули І;

[00162] X є N або CH;

5 [00163] Y є H або F;

[00164] R¹ є H, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси-групою або галогеном;

[00165] W є O або NH;

[00166] m є 0, 1 або 2;

[00167] R² і R^{2a} незалежно є H, F або OH, за умови, що R² і R^{2a} не є одночасно OH;

10 [00168] R³ є H, (1-3 C)алкілом або гідрокси(1-3 C)алкілом;

[00169] Z є *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)- або *-OC(=O)-, де зірочка вказує точку приєднання до R³, що містить вуглець;

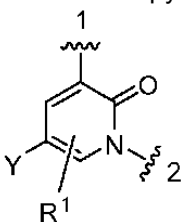
[00170] R^{4a} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідрокси(1-6C алкілом) або дигідрокси(1-6C алкілом); і

15 [00171] R⁵ і R⁶ незалежно є H, галогеном, OH, (1-6C)алкілом або гідрокси(1-6C)алкілом.

[00172] В одному з варіантів втілення X є N. В одному з варіантів втілення X є CH.

[00173] В одному з варіантів втілення Формула ІА включає сполуки, де:

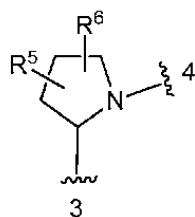
[00174] кільце А є кільцем А-2, представленим структурою



A-2

20 [00175] де хвиляста лінія, позначена 1, вказує точку приєднання кільця А до піролідинового кільця Формули І, а хвиляста лінія, позначена 2, вказує точку приєднання кільця А до W;

[00176] кільце В є кільцем В-1, представленим структурою



B-1

[00177] де хвиляста лінія, позначена 3, вказує точку приєднання до кільця А, а хвиляста лінія, позначена 4, вказує точку приєднання до піразоло[1,5-а]піримідинового кільця Формули І;

[00178] Y є H або F;

[00179] R¹ є H, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси-групою або галогеном;

[00180] m є 0, 1 або 2;

[00181] W є CH₂;

30 [00182] m є 0, 1 або 2;

[00183] R² і R^{2a} незалежно є H, F або OH, за умови, що R² і R^{2a} не є одночасно OH;

[00184] R³ є H, (1-3 C)алкілом або гідрокси(1-3 C)алкілом;

[00185] Z є *-NR^{4a}C(=O)-, де зірочка вказує точку приєднання до R³, що містить вуглець;

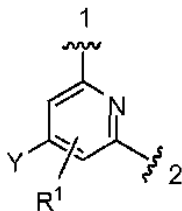
[00186] R^{4a} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідрокси(1-6C алкілом) або дигідрокси(1-6C алкілом); і

35

[00187] R^5 і R^6 незалежно є H, галогеном, OH, (1-6C)алкілом або гідрокси(1-6C)алкілом.

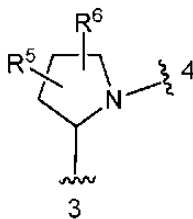
[00188] В одному з варіантів втілення Формула IA включає сполуки, де:

[00189] кільце A є кільцем A-3, представленим структурою



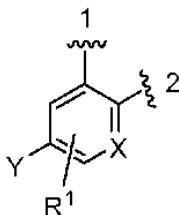
A-3

- 5 [00190] де хвиляста лінія, позначена 1, вказує точку приєднання кільця A до піролідинового кільця Формули I, а хвиляста лінія, позначена 2, вказує точку приєднання кільця A до W;
[00191] кільце B є кільцем B-1, представленим структурою



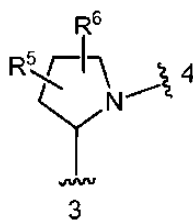
B-1

- 10 [00192] де хвиляста лінія, позначена 3, вказує точку приєднання до кільця A, а хвиляста лінія, позначена 4, вказує точку приєднання до піразоло[1,5-a]піримідинового кільця Формули I;
[00193] Y є H або F;
[00194] R^1 є H, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси-групою або галогеном;
[00195] W є O;
[00196] m є 0, 1 або 2;
15 [00197] R^2 і R^{2a} незалежно є H, F або OH, за умови, що R^2 і R^{2a} не є одночасно OH;
[00198] R^3 є H, (1-3 C)алкілом або гідрокси(1-3 C)алкілом;
[00199] Z є *-OC(=O)- або *-NR^{4a}C(=O)-, де зірочка вказує точку приєднання до R^3 , що містить вуглець;
20 [00200] R^{4a} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідрокси(1-6C алкілом) або дигідрокси(1-6C алкілом); і
[00201] R^5 і R^6 незалежно є H, галогеном, OH, (1-6C)алкілом або гідрокси(1-6C)алкілом.
[00202] В одному з варіантів втілення Формула IA включає сполуки, де:
[00203] кільце A є кільцем A-1, представленим структурою



A-1

- 25 [00204] де хвиляста лінія, позначена 1, вказує точку приєднання кільця A до піролідинового кільця Формули I, а хвиляста лінія, позначена 2, вказує на точку приєднання кільця A до W;
[00205] кільце B є кільцем B-1, представленим структурою



B-1

[00206] де хвиляста лінія, позначена 3, вказує точку приєднання до кільця А, а хвиляста лінія, позначена 4, вказує точку приєднання до піразоло[1,5-а]піримідинового кільця Формули I;

[00207] X є N або CH;

5 [00208] Y є H або F;

[00209] R¹ є H, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкокси-групою або галогеном;

[00210] W є O;

[00211] m є 0, 1 або 2;

[00212] R² і R^{2a} незалежно є H, F або OH, за умови, що R² і R^{2a} не є одночасно OH;

10 [00213] R³ є H, (1-3 C)алкілом або гідрокси(1-3 C)алкілом;

[00214] Z є *-NR^{4b}CH₂-, де зірочка вказує точку приєднання до R³, що містить вуглець;

[00215] R^{4b} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом (1-6C алкіл)C(O)-, (3-6C циклоалкіл)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C алкіл)сульфонілом, (3-6C циклоалкіл)сульфонілом, Ar²(SO₂)-, HO₂CCH₂- або (1-6C алкіл)NH(CO)-;

15 [00216] Ar¹ є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-6C)алкілу і (1-6C)алкокси-групи;

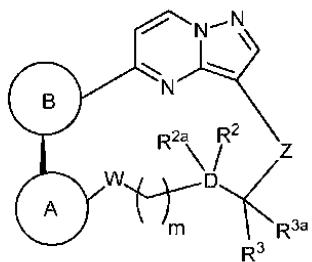
[00217] Ar² є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-6C)алкілу і (1-6C)алкокси-групи; і

20 [00218] R⁵ і R⁶ незалежно є H, галогеном, OH, (1-6C)алкілом або гідрокси(1-6C)алкілом.

[00219] Зрозуміло, що деякі сполуки за винаходом можуть містити один або декілька центрів асиметрії і, відповідно, можуть бути одержані і виділені у вигляді суміші ізомерів, такої як рацемічна або діастереомерна суміш, або у вигляді чистої енантіомерної або діастереомерної форми. Передбачається, що всі стереоізомерні форми сполук за винаходом, включаючи у

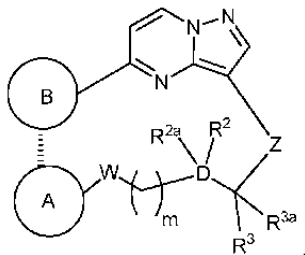
25 якості необмежуваних прикладів діастереомери, енантіомери і атропоізомери, а також їх суміші, такі як рацемічні суміші, є частиною цього винаходу.

[00220] В одному з варіантів втілення сполуки загальної Формули I, де кільце В є кільцем В-1, мають абсолютну конфігурацію як показано на Фіг. 1-a:



1-a

30 [00221] В одному з варіантів втілення сполуки загальної Формули I, де кільце В є кільцем В-1, мають абсолютну конфігурацію, як показано на Фіг. 1-b:



1-b

[00222] В структурах, показаних в цьому документі, де стереохімія кожного конкретного хірального атому не зазначена, маються на увазі всі стереоізомери, і вони включені у якості сполук за винаходом. Коли стереохімія вказана у вигляді повністю зафарбованого клину або пунктирної лінії, що представляють конкретну конфігурацію, передбачається, що таким чином

5 вказаний і завданий даний стереоізомер.

[00223] Терміни "(1-3C)алкіл" і "(1-6C)алкіл" при використанні в цьому документі означають насичені лінійні або розгалужені моновалентні вуглеводневі радикали, що містять від одного до трьох атомів вуглецю і від одного до шести атомів вуглецю, відповідно. Сюди відносяться, у якості необмежуваних прикладів, метил, етил, 1-пропіл, ізопропіл, 1-бутил, ізобутил, втор-бутил,

10 трет-бутил, 2- метил-2-пропіл, пентил і гексил.

[00224] Термін "фторо(1-6C)алкіл" при використанні в цьому документі означає насичені лінійні або розгалужені моновалентні вуглеводневі радикали, що містять від одного до шести атомів вуглецю, як зазначено в цьому документі, де один з атомів водню заміщений атомом фтору.

15 [00225] Термін "дифторо(1-6C)алкіл" при використанні в цьому документі означає насичені лінійні або розгалужені моновалентні вуглеводневі радикали, що містять від одного до шести атомів вуглецю, як зазначено в цьому документі, де два атоми водню заміщені атомами фтору.

[00226] Термін "трифторо(1-6C)алкіл" при використанні в цьому документі означає насичені лінійні або розгалужені моновалентні вуглеводневі радикали, що містять від одного до шести атомів вуглецю, як зазначено в цьому документі, де три атоми водню заміщені атомами фтору.

20 [00227] Термін "гідрокси(1-6C алкіл)" при використанні в цьому документі означає насичені лінійні або розгалужені моновалентні вуглеводневі радикали, що містять від одного до шести атомів вуглецю, де один з атомів водню заміщений гідроксильною групою (OH).

[00228] Термін "дигідрокси(1-6C алкіл)" при використанні в цьому документі означає насичені лінійні або розгалужені моновалентні вуглеводневі радикали, що містять від одного до шести атомів вуглецю, як зазначено в цьому документі, де два атоми водню заміщені гідроксильними групами (OH), за умови, що гідроксильні групи не приєднані до одного і того ж атому вуглецю.

25 [00229] Термін "(1-6C алкіл)сульфоніл" при використанні в цьому документі означає (1-6C алкіл)SO₂-групу, де радикал приєднаний до атому сірки, а частина, що відповідає (1-6C алкілу), має структуру, як зазначено вище. Приклади включають метилсульфоніл (CH₃SO₂-) і етилсульфоніл (CH₃CH₂SO₂-).

[00230] Термін "(3-6C циклоалкіл)сульфоніл" при використанні в цьому документі означає (3-6C циклоалкіл)SO₂-групу, де радикал приєднаний до атому сірки. Прикладом є циклопропілсульфоніл.

30 [00231] Терміни "(1-4C)алкокси" і "(1-6C)алкокси" при використанні в цьому документі означають насичені лінійні або розгалужені моновалентні алкокси-радикали, що містять від одного до чотирьох атомів вуглецю або від одного до шести атомів вуглецю. Відповідно, при цьому радикал приєднаний до атому кисню. Приклади включають метокси-, етокси-, пропокси-,

ізопропокси- і бутокси-групи.

40 [00232] Термін "галоген" включає фторо-, хлоро-, бромо- і йодо-радикали.

[00233] Зрозуміло також, що деякі сполуки Формули I можна застосовувати у якості проміжних продуктів для одержання додаткових сполук Формули I.

[00234] Сполуки Формули I включають також їх солі. В деяких варіантах втілення солі є фармацевтично прийнятними солями. Крім того, сполуки Формули I включають інші солі таких сполук, які не обов'язково є фармацевтично прийнятними солями і які можуть бути корисні у якості проміжних продуктів для одержання і/або очистки сполук Формули I і/або для розділення енантіомерів сполук Формули I.

45 [00235] Термін "фармацевтично прийнятний" вказує, що субстанція або композиція сумісні за хімічним і/або токсикологічним характеристикам з іншими інгредієнтами, що складають лікарську форму, і/або з організмом ссавця, який одержує лікування з їх застосуванням.

[00236] Зрозуміло також, що сполуки Формули I і їх солі можуть бути виділені в формі сольватів, і, відповідно, будь-який такий сольват включений в об'єм цього винаходу.

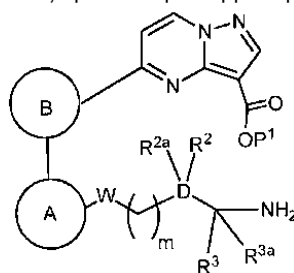
[00237] Сполуки за винаходом також можуть містити що не зустрічаються в природі співвідношення ізотопів атомів за одним або більше атомів, які входять до складу таких сполук. Тобто, атом, зокрема, згаданий у зв'язку зі сполукою Формули I, містить всі ізотопи і суміші ізотопів цього атому, як ті, що зустрічаються в природі, так і одержані синтетично, як у відповідності з поширеністю елементів в природі, так і в формі, збагаченій певними ізотопами. Наприклад, якщо згадується атом водню, мається на увазі, що це відноситься до ¹H, ²H, ³H або їх сумішей; якщо згадується атом вуглецю, мається на увазі, що це відноситься до ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C або їх сумішей; якщо згадується атом азоту, мається на увазі, що це відноситься до ¹³N, ¹⁴N,

60

^{15}N або їх сумішей; якщо згадується атом кисню, розуміється, що це відноситься до ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O або їх сумішей; і якщо згадується атом фтору, мається на увазі, що це відноситься до ^{18}F , ^{19}F або їх сумішей. Відповідно, сполуки за винаходом також включають сполуки з одним або більше ізотопами одного або більше атомів і їх сумішей, у тому числі радіоактивні сполуки, де один або більше нерadioактивних атомів були замінені одним з його радіоактивних ізотопів. Радіоактивно мічені сполуки корисні у якості терапевтичних агентів, наприклад, терапевтичних агентів для лікування онкологічного захворювання, реактивів для дослідження, наприклад, реактивів для кількісного визначення, і діагностичних агентів, наприклад, агентів для візуалізації *in vivo*. Передбачається, що всі ізотопні варіанти сполук за цим винаходом, радіоактивні або ні, включені в об'єм цього винаходу.

[00238] Цей винахід додатково спрямований на створення способу одержання сполуки Формули I або її солі, як зазначено в цьому документі, що включає:

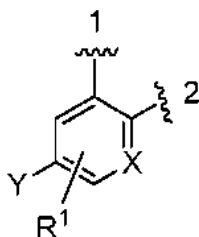
[00239] (a) у разі сполуки Формули I, де Z є $^*\text{-NHC(=O)-}$, а кільце A, кільце B, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} і m - як зазначено для Формули I, циклізацію відповідної сполуки, що має Формулу II



II

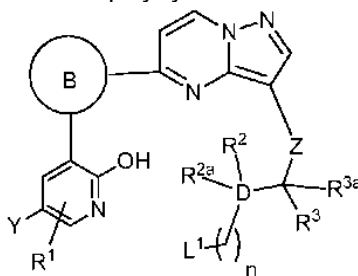
[00240] де R^1 є H або групою, що захищає карбоксигрупу, в присутності реагенту, що сприяє реакції конденсації, і основи; або

[00241] (б) в разі сполуки Формули I, де W є O, кільце A має формулу A-1:



A-1

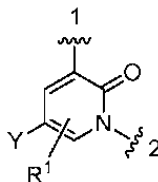
[00242] X є N, і кільце B, D, Z, Y, R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} і m - як зазначено для Формули I, циклізацію відповідної сполуки, що має Формулу III



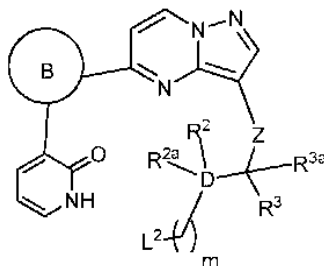
III

[00243] де n є 1, 2, 3 або 4, а L^1 є групою, що залишає, або атомом, в присутності основи; або

[00244] (в) в разі сполуки Формули I, де W є CH_2 , кільце A має формулу A-2:

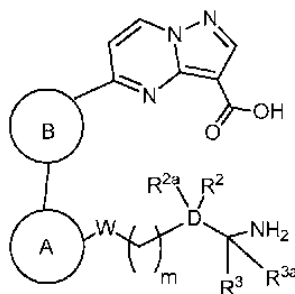


[00245] і кільце B, Z, D, Y, R¹, R², R^{2a}, R³, R^{3a} і m - як зазначено для Формули I, циклізацію відповідної сполуки, що має Формулу IV



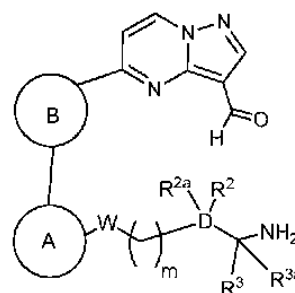
IV

- 5 [00246] де L² є групою, що залишає, або атомом, в присутності основи; або
 [00247] (r) у разі сполуки Формули I, де Z є *-NHC(=O)-, а кільце A, кільце B, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} і m - як зазначено для Формули I, циклізацію відповідної сполуки, що має Формулу V



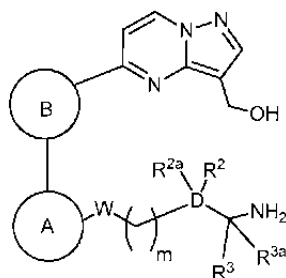
V

- 10 [00248] в присутності основи і реагенту, що сприяє реакції конденсації; або
 [00249] (д) у разі сполуки Формули I, де Z є *-NHCH₂-, а кільце A, кільце B, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} і m - як зазначено для Формули I, циклізацію відповідної сполуки, що має Формулу VI



VI

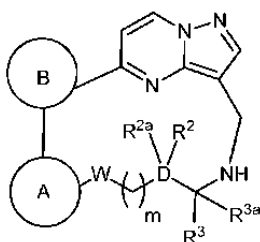
- 15 [00250] в присутності відновлюючого агента; або
 [00251] (е) у разі сполуки Формули I, де Z є *-NHCH₂-, а кільце A, кільце B, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} і m - як зазначено для Формули I, циклізацію відповідної сполуки, що має Формулу VII



VII

[00252] в присутності трифенілфосфіну; або

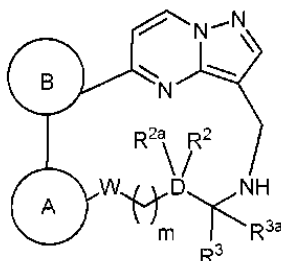
- 5 [00253] (ж) у разі сполуки Формули I, де кільце A, кільце B, W, D, m, R², R^{2a}, R³ і R^{3a} - як зазначено для Формули I, Z є *-NR^{4b}CH₂-, і R^{4b} є (1-6C алкіл)C(O)-, (3-6C циклоалкіл)C(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C алкіл)сульфонілом, (3-6C циклоалкіл)сульфонілом, (1-6C алкіл)сульфонілом, (3-6C циклоалкіл)сульфонілом або Ar²(SO₂)-, конденсацію відповідної сполуки, що має Формулу VIII



VIII

- 10 [00254] з реагентом, що має формулу (1-6C алкіл)C(O)-L³, (3-6C циклоалкіл)C(O)-L³, Ar¹C(O)-L³, HOCH₂C(O)-L³, (1-6C алкіл)(SO₂)-L³, (3-6C циклоалкіл)(SO₂)-L³ або Ar²(SO₂)-L³, відповідно, де L³ є атомом, що залишає, в присутності основи; або

[00255] (з) у разі сполуки Формули I, де кільце A, кільце B, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} і m - як зазначено для Формули I, Z є *-NR^{4b}CH₂-, і R^{4b} є (1-6C алкіл)NH(CO)-, проведення реакції сполуки, що має Формулу VIII

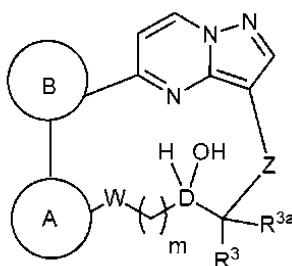


VIII

15

[00256] з реагентом, що має формулу (1-6C алкіл)N=C=O, в присутності основи; або

[00257] (i) у разі сполуки Формули I, де R² є F, R^{2a} є H, а кільце A, кільце B, Z, W, D, R³, R^{3a} і m - як зазначено для Формули I, проведення реакції відповідної сполуки, що має Формулу IX

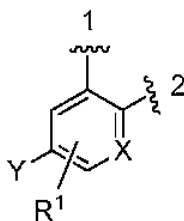


IX

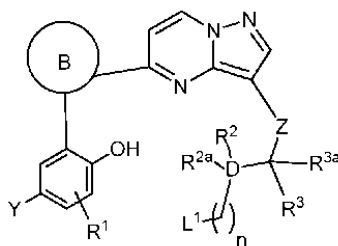
20

[00258] з фторуючим реагентом;

[00259] (к) у разі сполуки Формули I, де W є O, кільце A має формулу A-1:

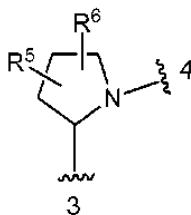


[00260] X є CH, і Y, R¹, D, кільце B, Z, R², R^{2a}, R³ і m - як зазначено для Формули I, циклізацією відповідної сполуки, що має формулу X



X

- 5 [00261] де n є 1, 2, 3 або 4, а L¹ є групою, що залишає, або атомом, в присутності основи; і
 [00262] необов'язково, видалення будь-яких захисних груп і, необов'язково, одержання солей цих сполук.
 [00263] В одному з варіантів втілення вищеописаних способів (а)-(к) кільце B є кільцем B-1, що має структуру:



B-1

- 10 [00264] D є вуглецем, R² і R^{2a} незалежно є H, F, (1-3 C)алкілом або OH (за умови, що R² і R^{2a} не є одночасно OH), R³ є H, (1-3 C)алкілом або гідрокси(1-3 C)алкілом, а кільце A, W, m, Z, R⁵ і R⁶ - як зазначено для Формули I.
- 15 [00265] У випадку способу (а), циклізацію можна проводити із застосуванням стандартних умов утворення амідного зв'язку, наприклад, шляхом обробки карбонової кислоти активуючим агентом з наступним додаванням аміну в присутності основи. Придатні активуючі агенти включають 1-етил -3[3-(диметиламіно)пропіл]карбодииміду гідрохлорид (EDCI), оксалілхлорид, тіонилхлорид, HATU, і гідроксибензотриазол (HOBt). Придатні основи включають аміномісткі основи, наприклад, триетил амін, діізопропілетил амін, піридин, або надлишок аміаку. Пригодні розчинники включають дихлорметан (DCM), дихлоретан (DCE), тетрагідрофуран (THF) і диметилформамід (DMF).
- 20 [00266] У випадку способів (б) і (в), атоми, що залишають, L¹ і L² можуть бути, наприклад, атомом галогену, таким як Br, Cl або I. У відповідності з іншим варіантом, L¹ і L² можуть бути групою, що залишають, наприклад арилсульфонілокси-групою або алкілсульфонілокси-групою, такою як мезитатна або тозилатна група. Пригодні основи включають карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію. Стандартні розчинники включають апротонні розчинники, такі як прості ефіри (наприклад, тетрагідрофуран або р-диоксан), DMF або ацетон. Реакцію можна стандартно проводити за підвищених температур, таких як 50-150 °C, наприклад, за 85 °C.
- 25 [00267] У випадку способу (г) пригодні реагенти, що сприяють реакції конденсації, включають HATU, HBTU, TBTU, дициклогексилкарбодиимід (DCC), DIEC і будь-які інші реагенти, що сприяють реакції конденсації амідів, добре відомі спеціалістам в даній галузі. Пригодні основи включають третичні аміни, такі як діізопропілетил амін (DIEA) і триетил амін. Стандартні
- 30

розчинники включають диметилформамід (DMF), тетрагідрофуран (THF), дихлорметан (DCM) і дихлоретан (DCE).

5 [00268] У випадку способу (д), придатні відновлюючі агенти включають $\text{Me}_4\text{N}(\text{OAc})_3\text{BH}$, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ і NaCNBH_3 . Придатні розчинники включають нейтральні розчинники, такі як ацетонітрил, тетрагідрофуран (THF) і дихлоретан (DCE). Реакцію можна стандартно проводити за температури навколишнього середовища.

10 [00269] У випадку способу (е) в деяких варіантах втілення застосовують реагент трифенілфосфін в формі смоли полістирен-зв'язаного PPh_3 (що продається під назвою PS- PPh_3 компанією Biotage Systems). Реакцію стандартно проводять за температури навколишнього середовища. Придатні розчинники включають нейтральні розчинники, наприклад, дихлорметан (DCM).

[00270] У випадку способу (ж) атом, що залишає, L^3 може бути галогеном, наприклад, Cl або Br. Придатні основи включають третичні аміни, такі як діізопропілетил амін і триетил амін. Реакцію стандартно проводять за температури навколишнього середовища.

15 [00271] У випадку способу (з) придатні основи включають третичні аміни, такі як діізопропілетил амін (DIEA) і триетиламін. Реакцію стандартно проводять за температури навколишнього середовища.

20 [00272] У випадку способу (і) фторуючий реагент може бути, наприклад, трифторидом біс(2-метоксиетил)аміносірки (Deoxo-FluorTM) або дифторидом диетил аміносірки (DAST). Придатні розчинники включають дихлорметан, хлороформ, дихлоретан і толуол. Реакцію стандартно проводять за температури навколишнього середовища.

25 [00273] У випадку способу (к) основа може бути, наприклад, карбонатом лужного металу, таким як, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію або карбонат цезію. Стандартні розчинники включають апротонні розчинники, такі як прості ефіри (наприклад, тетрагідрофуран або р-диоксан) або толуол. Реакцію можна стандартно проводити за температури від температури оточуючого середовища до температури нагрівання у судині зі зворотним холодильником, наприклад, за 85 °C.

30 [00274] Аміногрупи в сполуках, описаних в будь-якому з вищезазначених способів, можуть бути захищені будь-якою придатною групою, захищаючою аміногрупи, наприклад, як описано в публікації Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Приклади захисних груп для аміногруп включають ацильні і алкоксикарбонільні групи, такі як трет-бутоксикарбоніл (BOC) і [2-(триметилсиліл)етокси] метил (SEM). Схожим чином, карбоксильні групи можуть бути захищені будь-якою придатною групою, захищаючою карбоксигрупи, наприклад, як описано в публікації Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Приклади захисних груп для карбоксигруп включають (1-бс)алкільні групи, такі як метил, етил і трет-бутил. Спиртові групи можуть бути захищені будь-якою придатною групою, що захищає спиртові групи, наприклад, як описано в публікації Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Приклади захисних груп для спиртових груп включають бензил, тритил, силілові ефіри тощо.

[00275] Вважають також, що сполуки Формул II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX і X є новими і запропоновані у якості додаткових особливостей винаходу.

[00276] Здатність сполук за винаходом діяти у якості інгібіторів TrkA може бути продемонстрована із застосуванням способів кількісного аналізу, описаних в прикладах A і B.

45 [00277] Деякі сполуки, які є інгібіторами TrkA і/або TrkB, можуть бути корисні для лікування різних типів болю, включаючи біль при запаленні, невропатичний біль і біль, пов'язаний з онкологічним захворюванням, хірургічним втручанням або переломом кісток.

[00278] В одному з варіантів втілення сполуки Формули I корисні для лікування болю, включаючи хронічний і гострий біль, у ссавця.

50 [00279] Гострий біль, відповідно до визначення, даного Міжнародною асоціацією дослідження болю, є результатом захворювання, запалення або пошкодження тканин. Цей тип болю зазвичай виникає раптово, наприклад, після травми або хірургічного втручання, і може супроводжуватися тривогою або стресом. Зазвичай причину можна діагностувати і провести лікування, а біль обмежується певним періодом часу і ступенем важкості. В деяких рідких випадках він може стати хронічним.

55 [00280] Хронічний біль, відповідно до визначення, даного Міжнародною асоціацією дослідження болю, і відповідно до широко поширених думок, сам є захворюванням. Він може бути посилений факторами зовнішнього середовища і фізіологічними факторами. Хронічний біль зберігається протягом більш довгого періоду часу, ніж гострий біль, зберігаючи стійкість до

більшості способів медичного лікування, в загальному випадку - протягом 3 міс. або більше. Він може слугувати причиною, і часто слугує причиною, серйозних проблем для пацієнтів.

[00281] Сполуки Формули I також корисні для лікування онкологічного захворювання у ссавця. Конкретні приклади включають нейробластому, рак яєчників, підшлункової залози, колоректальний рак і рак простати.

[00282] Сполуки Формули I також корисні для лікування запалення у ссавця.

[00283] Сполуки Формули I також корисні для лікування деяких інфекційних захворювань у ссавця, таких як інфекція *Trypanosoma cruzi*.

[00284] Сполуки Формули I також можна застосовувати для лікування нейродегенеративних захворювань у ссавця. Приклади нейродегенеративних захворювань включають демієлінізацію і дисмієлінізацію. Додаткові приклади нейродегенеративних захворювань включають множинний склероз, хворобу Паркінсона і хворобу Альцгеймера.

[00285] Крім того, сполуки Формули I також можна застосовувати для лікування інтерстиціального циститу (IC), синдрому хворобливого сечового міхура (СХСМ), нетримання сечі, астми, анорексії, дифузного нейродерміту і псоріазу у ссавця.

[00286] Відповідно, ще один варіант втілення цього винаходу спрямований на створення способу лікування або профілактики болю у ссавця, що включає введення зазначеному згаданому ссавцеві одного або більше сполук Формули I або їх фармацевтично прийнятної солі у кількості, ефективній для лікування або профілактики зазначеного болю. В одному з варіантів втілення біль є хронічним боєм. В одному з варіантів втілення біль є гострим боєм. В одному з варіантів втілення біль є запальним боєм. В одному з варіантів втілення біль є невропатичним боєм. В одному з варіантів втілення біль є боєм, пов'язаним з онкологічним захворюванням. В одному з варіантів втілення біль є боєм, пов'язаним з хірургічним втручанням. В одному з варіантів втілення біль є боєм, пов'язаним з переломом кістки. В одному з варіантів втілення спосіб включає спосіб лікування зазначеного типу болю у ссавця. В одному з варіантів втілення спосіб включає спосіб профілактики зазначеного типу болю у ссавця.

[00287] Ще один варіант втілення цього винаходу спрямований на створення способу лікування або профілактики запалення у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю одного або більше сполук Формули I або їх фармацевтично прийнятної солі в кількості, ефективній для лікування або профілактики зазначеного запалення. В одному з варіантів втілення спосіб включає спосіб лікування зазначеного запалення у ссавця. В одному з варіантів втілення спосіб включає спосіб профілактики зазначеного запалення у ссавця.

[00288] Ще один варіант втілення цього винаходу спрямований на створення способу лікування або профілактики нейродегенеративного захворювання у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю одного або більше сполук Формули I або їх фармацевтично прийнятної солі в кількості, ефективній для лікування або профілактики зазначеного нейродегенеративного захворювання. В одному з варіантів втілення нейродегенеративне захворювання є демієлінізацією. В одному з варіантів втілення нейродегенеративне захворювання є дисмієлінізацією. В одному з варіантів втілення нейродегенеративне захворювання є множинним склерозом. В одному з варіантів втілення нейродегенеративне захворювання є хворобою Паркінсона. В одному з варіантів втілення нейродегенеративне захворювання є хворобою Альцгеймера. Ще один варіант втілення цього винаходу спрямований на створення способу лікування або профілактики інфекційних захворювань у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю однієї або більше сполук Формули I або їх фармацевтично прийнятної солі в кількості, ефективній для лікування або профілактики зазначених інфекційних захворювань. В одному з варіантів втілення інфекційне захворювання є інфекцією *Trypanosoma cruzi*. В одному з варіантів втілення спосіб включає спосіб лікування зазначеного нейродегенеративного захворювання у ссавця. В одному з варіантів втілення спосіб включає спосіб профілактики зазначеного нейродегенеративного захворювання у ссавця.

[00289] Ще один варіант втілення цього винаходу спрямований на створення способу лікування або профілактики онкологічного захворювання у ссавця, що включає введення зазначеному ссавцю однієї або більше сполук Формули I або їх фармацевтично прийнятної солі в кількості, ефективній для лікування або профілактики зазначеного онкологічного захворювання. В одному з варіантів втілення онкологічне захворювання є нейробластомою. В одному з варіантів втілення онкологічне захворювання є раком яєчників. В одному з варіантів втілення онкологічне захворювання є раком підшлункової залози. В одному з варіантів втілення онкологічне захворювання є колоректальним раком. В одному з варіантів втілення онкологічне захворювання є раком простати. В одному з варіантів втілення спосіб включає спосіб лікування

зазначеного онкологічного захворювання у ссавця. В одному з варіантів втілення спосіб включає спосіб профілактики зазначеного онкологічного захворювання у ссавця.

[00290] Сполуки Формули I можна вводити окремо, у вигляді єдиного препарату терапії, або можна вводити в додаток до однієї або більше інших субстанцій і/або способів лікування, які працюють за тим же або іншим механізмом дії. Приклади включають протизапальні сполуки, стероїди (наприклад, дексаметазон, кортизон і флутиказон), анальгетики, такі як нестероїдні протизапальні засоби – НПВС (наприклад, аспірин, ібупрофен, індометацин і кетопрофен) і опіоїди (такі як морфін), а також хіміотерапевтичні агенти. Ці агенти можна вводити з одним або більше сполуками Формули I як частину тієї ж самої лікарської форми або у вигляді окремої лікарської форми, із застосуванням одного і того ж або різних шляхів введення і згідно з одним і тим же або різними графіками введення, згідно зі стандартами фармацевтичної практики, відомими спеціалістам у цій галузі.

[00291] В галузі медичної онкології нормальною практикою є застосування комбінації різних форм терапії для лікування кожного окремого пацієнту з онкологічним захворюванням. В медичній онкології інший компонент (або компоненти) такої комбінованої терапії, на додаток до композицій за цим винаходом, може бути, наприклад, хірургічним втручанням, променевою терапією, хіміотерапією, застосуванням інгібіторів передачі сигналів і/або моноклональних антитіл.

[00292] Відповідно, сполуки Формули I можна вводити в комбінації з одним або більше агентами, вибраними з інгібіторів мітозу, алкілюючих агентів, антиметаболітів, антисмислових ДНК або РНК, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів факторів росту, інгібіторів передачі сигналу, інгібіторів клітинного циклу, інгібіторів ферментів, модуляторів ретиноїдних рецепторів, інгібіторів протеасом, інгібіторів топоізомераз, модифікаторів біологічних відповідей, антигормонів, інгібіторів ангиогенезу, цитостатичних агентів, анти-андрогенів, антитіл з націлюванням, інгібіторів ГМГ-КоА редуктази і інгібіторів преніл-протеїн трансферази. Ці агенти можна вводити з одним або більше сполуками Формули I як частину тієї ж самої лікарської форми або у вигляді окремої лікарської форми, із застосуванням одного і того ж або різних шляхів введення і у відповідності з одним і тим же або різними графіками введення, відповідно до стандартів фармацевтичної практики, відомих спеціалістам у цій галузі.

[00293] При використанні в цьому документі терміни "лікувати" або "лікування" відносяться до терапевтичних, профілактичних, паліативних або превентивних заходів. Корисні або необхідні клінічні результати включають, у якості необмежуваних прикладів, послаблення симптомів, зменшення ступеню важкості захворювання, стабілізований (тобто такий, що не погіршується) стан захворювання, більш пізнє настання або уповільнення прогресування захворювання, пом'якшення або полегшення хворобливого стану і ремісію (часткову або повну), детектовані або недетектовані. "Лікування" також може означати продовження періоду виживання, очікуваним виживанням за відсутності лікування. Ті, хто потребує лікування, включають тих, у кого уже є стан або порушення, а також тих, хто має схильність до надбаного стану або порушення, або тих, у кого стан або порушення необхідно попередити.

[00294] В одному з варіантів втілення терміни "лікування" або "проведення лікування" при використанні в цьому документі означають пом'якшення, часткове або повне, симптомів, пов'язаних з порушенням або станом, як описані в цьому документі (наприклад, багатьом типам болю, включаючи біль при запаленні, невропатичний біль і біль, пов'язаний з онкологічним захворюванням, хірургічним втручанням і переломами кісток), або уповільнення або припинення подальшого прогресування або погіршення цих симптомів.

[00295] В одному з варіантів втілення термін "профілактика" при використанні в цьому документі означає попередження виникнення, рецидиву або поширення, частково або повністю, захворювання або стану, як описані в цьому документі (наприклад, багато типів болі, включаючи біль при запаленні, невропатичний біль і біль, пов'язаний з онкологічним захворюванням, хірургічним втручанням і переломами кісток), або їх симптомів.

[00296] Терміни "ефективна кількість" і "терапевтично ефективна кількість" відносяться до кількості сполуки, яке, при введенні ссавцю, якому необхідне таке лікування, є достатнім для (i) лікування або профілактики конкретного захворювання, стану або порушення, (ii) ослаблення, зменшення ступеню важкості або зняття одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або порушення, або (iii) попередження або більш пізнього прояву одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або порушення, описаних в цьому документі. Кількість сполуки формули Формули I, яка буде відповідати такій кількості, буде змінюватися в залежності від таких факторів, як конкретна сполука, хворобливий стан і ступінь його важкості, індивідуальні параметри (наприклад, маса тіла) ссавця, якому необхідне таке

лікування, але, тим не менше, його може визначити спеціаліст у цій галузі, застосовуючи стандартні методи.

[00297] При використанні в цьому документі термін "ссавець" відноситься до теплокровної тварини, у якої спостерігається або мається ризик розвитку захворювання, описаного в цьому документі, включаючи у якості необмежуючих прикладів морських свинки, собак, котів, пацюків, мишей, хом'яків і приматів, у тому числі людини.

[00298] Сполуки за винаходом можна вводити будь-яким стандартним способом, наприклад, в шлунково-кишковий тракт (наприклад, ректально або перорально), носову порожнину, легені, м'язи або кровоносні судини, а також трансдермально або дермально. Сполуки можна вводити в будь-якій стандартній формі для введення, наприклад, в формі таблеток, порошоків, капсул, розчинів, дисперсій, суспензій, сиропів, аерозолів, супозиторіїв, гелів, емульсій, пластирів тощо. Такі композиції можуть містити компоненти, які стандартно застосовуються в фармацевтичних препаратах, наприклад, розчинники, носії, модифікатори значення рН, підсолоджувачі, об'ємоутворюючі агенти і додаткові активні агенти. Якщо необхідне парентеральне введення, композиції будуть стерильними і знаходяться в формі розчину або суспензії, придатної для ін'єкції або інфузії. Такі композиції утворюють додаткову особливість винаходу.

[00299] Цей винахід додатково спрямований на створення фармацевтичної композиції, яка містить сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, як зазначені в цьому документі. В одному з варіантів втілення фармацевтична композиція включає сполуку Формули I разом з фармацевтично прийнятним розчинником або носієм.

[00300] Цей винахід додатково спрямований на створення сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування в терапії.

[00301] В одному з варіантів втілення винахід спрямований на створення сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування з метою лікування болю у ссавця. В одному з варіантів втілення біль є хронічним болем. В одному з варіантів втілення біль є гострим болем. В одному з варіантів втілення біль є запальним болем. В одному з варіантів втілення біль є невропатичним болем. В одному з варіантів втілення біль є болем, пов'язаним з онкологічним захворюванням. В одному з варіантів втілення біль є болем, пов'язаним з хірургічним втручанням. В одному з варіантів втілення біль є болем, пов'язаним з переломом кісток.

[00302] В одному з варіантів втілення винахід спрямований на створення сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування з метою лікування запалення у ссавця.

[00303] Відповідно до додаткового аспекту, цей винахід спрямований на створення сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування з метою лікування нейродегенеративного захворювання у ссавця. В одному з варіантів втілення нейродегенеративне захворювання є демієлінізацією. В одному з варіантів втілення нейродегенеративне захворювання є дисмієлінізацією. В одному з варіантів втілення нейродегенеративне захворювання є множинним склерозом. В одному з варіантів втілення нейродегенеративне захворювання є хворобою Паркінсона. В одному з варіантів втілення нейродегенеративне захворювання є хворобою Альцгеймера.

[00304] В одному з варіантів втілення винахід спрямований на створення сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування з метою лікування інфекційного захворювання у ссавця. В одному з варіантів втілення інфекційне захворювання є інфекцією *Trypanosoma cruzi*.

[00305] В одному з варіантів втілення винахід спрямований на створення сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі для застосування з метою лікування онкологічного захворювання у ссавця. В одному з варіантів втілення онкологічне захворювання є нейробластою. В одному з варіантів втілення онкологічне захворювання є раком яєчників. В одному з варіантів втілення онкологічне захворювання є раком підшлункової залози. В одному з варіантів втілення онкологічне захворювання є колоректальним раком. В одному з варіантів втілення онкологічне захворювання є раком простати.

[00306] Ще один варіант втілення цього винаходу передбачає застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаментозного засобу для лікування болю у ссавця.

[00307] Ще один варіант втілення цього винаходу передбачає застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаментозного засобу для лікування запалення у ссавця.

[00308] Ще один варіант втілення цього винаходу пропонує застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаментозного засобу для лікування нейродегенеративного захворювання у ссавця.

[00309] Ще один варіант втілення цього винаходу пропонує застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаментозного засобу для лікування інфекційного захворювання у ссавця.

5 [00310] Ще один варіант втілення цього винаходу пропонує застосування сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаментозного засобу для лікування онкологічного захворювання у ссавця.

Приклади

10 [00311] Наступні приклади ілюструють винахід. У прикладах, описаних нижче, якщо не зазначено інше, всі значення температур зазначені в градусах Цельсія. Реагенти були придбані у комерційних постачальників, таких як компанії Aldrich Chemical Company, Lancaster, Alfa, Aesar, TCI, Maybridge, Asta Tech, або у інших підходящих постачальників і застосовувались без додаткового очищення, якщо не зазначено інше. Тетрагідрофуран (THF), дихлорметан (DCM), толуол, диметилформамід (DMF) і диоксан придбавали у компанії Aldrich в бутлях Sure/Seal™ і застосовували одразу після прибуття.

15 [00312] Реакції, наведені нижче, у загальному випадку проводили при надлишковому тиску азоту або аргону або із застосуванням осушуючої трубки (якщо не зазначено інше) в безводних розчинниках, і реакційні колби в типовому випадку були оснащені резиною септою для введення субстратів і реагентів за допомогою шприца. Скляний посуд сушили в термостаті і/або сушили нагріванням або сушили в потоці сухого азоту.

20 [00313] Колоночну хроматографію проводили в системі Biotage (виробник: Dyax Corporation), що включає зворотно-фазову колонку силікагелю або C-18, або із застосуванням картриджу SepPak на основі кремнезему (Waters), або із застосуванням стандартної колоночної флеш-хроматографії на силікагелі, якщо не зазначено інше.

[00314] Абревіатури, використовувані в цьому документі, мають наступні значення:

25

CAN	Ацетонітрил
apci	хімічна іонізація при атмосферному тиску
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
Boc	трет-бутоксикарбоніл
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
BOP	(бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфорний гексафторофосфат
CDI	Карбонілдіімідазол
DCC	N,N'-дициклогексилкарбодіімід
DCE	Дихлоретан
DCM	Дихлорметан
DIEA	діізопропілетил амін
DIEC	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етил карбодіімід
DIPHOS	1,2-біс(дифенілфосфіно)етан
DMF	N,N-диметилформамід
DMSO	Диметилсульфоксид
EDCI	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
HATU	(2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторофосфат)
HOBT	Гідроксибензотриазол
IPA	ізопропіловий спирт
MTBE	трет-бутил-метиловий ефір
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенілфосфін)паладій (0)
Pd ₂ dba ₃	трис(добензиліденацетон)дипаладій (0)
PS-PPh ₃	смола полістирен-зв'язаного PPh ₃
TEA	триетил амін
TFA	трифтороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран
ТСХ	тонкошарова хроматографія

Біологічні тести

Приклад А

Аналіз ELISA кіназної активності TrkA

30 [00315] Твердофазний імуоферментний аналіз (ELISA) застосовували для оцінки кіназної активності TrkA в присутності інгібіторів. В 384-лункові титраційні мікропланшети Immulon 4HBX

(Thermo, кат № 8755) наносили покриття із застосуванням 0,025 мг/мл розчину полімеру Glu, Ala, Tyr у співвідношенні 6:3:1 (Sigma P3899). Різні концентрації досліджуваної сполуки, 2,5 нМ TrkA (Invitrogen Corp., цитоплазматичний домен рекомбінантної TrkA людини з гістидиновою міткою) і 500 мкМ АТФ інкубували протягом 25 хв. за температури навколишнього середовища в планшетах з покриттям, при встряхуванні. Буферний розчин для аналізу складався з 25 мМ MOPS, pH 7,5, 0,005% (об./об.) Triton X-100 і 5 мМ MgCl₂. Реакційну суміш видаляли з планшету промиванням за допомогою буферу PBS, що містять 0,1% (об./об.) Tween 20. Фосфорильований продукт реакції детектували за специфічного допомогою 0,2 мг/мл до фосфотирозину моноклонального антитіла (клон PY20), кон'югованого з пероксидазою хрину, разом з системою, що містить субстрат пероксидази - TMB Peroxidase Substrate System (KPL). Після додавання 1 М фосфорної кислоти проводили кількісне визначення інтенсивності окрашування хромогенного субстрату по поглинанню при 450 нм. Значення IC₅₀ вчислювали, використовуючи підбір по точках 4 або 5-параметричної логістичної кривої.

[00316] В таблиці 1 представлені середні значення IC₅₀ для сполук за винаходом, одержані за допомогою даного аналітичного методу. В таблиці 1 літерою "А" позначено значення IC₅₀ приблизно від 1 до 100 нМ, а літерою "В" позначено значення IC₅₀ >100 нМ і <3000 нМ.

Приклад В

Аналіз зв'язування TrkA

[00317] Здатність сполуки зв'язуватися з TrkA вимірювали із застосуванням аналітичного набору для дослідження зв'язування кіназ компанії Invitrogen - LanthaScreen™ Eu Kinase Binding Assay. При такому аналізі несущу His-метку рекомбінантну TrkA людини (цитоплазматичний домен) від компанії Invitrogen інкубують з постаченим компанією Invitrogen барвником Alexa-Fluor® Tracer 236, біотинільованим антитілом проти His і міченим європієм стрептавідином, з'єднаним (з кінцевою концентрацією 2 % DMSO) в буфері (25 мМ MOPS, pH 7,5, 5 мМ MgCl₂, 0,00 5% Triton X-100). Після 60 хв. інкубації за 22 °С проводили кількісну оцінку реакції із застосуванням приладу EnVision і детекції по двох довжинах хвиль за принципом резонансного переносу енергії флюоресценції з часовим розрішенням (TR-FRET), і по співвідношенню показників випуску вираховували показник РОС (літучий органічний вуглець). Дані по дозозалежному ефекту сполуки вписували в 4-параметричну логістичну модель і визначали IC₅₀ як концентрацію сполуки за 50 РОС.

[00318] В таблиці 1 представлені середні значення IC₅₀ для сполук за винаходом, одержані за допомогою даного аналітичного методу. В таблиці 1 літерою "А" позначено значення IC₅₀ приблизно від 1 до 100 нМ, а літерою "В" позначено значення IC₅₀ >100 нМ і <3000 нМ.

Таблица 1

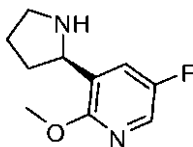
Номер прикладу	Аналіз ELISA ферментативної активності TrkA IC ₅₀	Аналіз зв'язування TrkA IC ₅₀
1	А	А
2	А	А
3	А	А
4	А	А
5	А	А
6	А	А
7	А	А
8	А	А
9	А	А
10	А	А
11	А	А
12	А	
13	А	
14	А	
15	В	
16	А	А
17	А	
18	А	А
19	А	А
20	А	А
21	В	
22	А	

Таблиця 1

Номер прикладу	Аналіз ELISA ферментативної активності TrkA IC ₅₀	Аналіз зв'язування TrkA IC ₅₀
23	A	A
24	B	
25	A	
26	B	B
27	A	
28	A	
29	A	
30	A	
31	B	B
32		A
33		A
34		A
35		A
36		A
37		A
38		A
39		A
40		A
41		A
41-B		B ¹
42		A
42-B		B ¹
43		A
43-B		B ¹
44		A
44-B		A ¹
45		A ¹
Діастереомер 1		A ¹
45		A ¹
Діастереомер 2		A ¹

¹ Можливо, сполука була виділена разом з енантіомером і/або одним або більше діастереомерами, при цьому, напевно, додатковий ізомер(и) становить до ≤ 1,5 % від сумарної виділеної кількості.

Спосіб одержання А



(R)-5-фторо-2-метокси-3-(піролідін-2-іл)піридин

- 5 [00319] Етап А: Одержання (R)-трет-бутил 2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-карбоксилату: Розчин трет-бутил піролідін-1-карбоксилату (4,09 мл, 23,4 ммоль) і (-)-спартеїну (6,44 мл, 28,0 ммоль) в MTBE (50 мл) охолодили до -78 °С і за допомогою канюлі по краплі внесли втор-бутил літію (BuLi) (20 мл, 28,0 ммоль, 1,4 М в циклогексані), підтримуючи внутрішню температуру на рівні нижче -78 °С. Одержаний в результаті розчин перемішували
- 10 протягом 3 год. за -78 °С, потім по краплям додали розчин ZnCl₂ (21,0 мл, 21,0 ммоль, 1 М в Et₂O) при швидкому перемішуванні, підтримуючи внутрішню температуру на рівні нижче -65 °С. Одержану в результаті світлу суспензію перемішували за -78 °С протягом 10 хв., а потім нагрівали до температури навколишнього середовища. В одержану в результаті суміш далі вносили 3-бромо-5-фторо-2-метоксипіридин (5,05 г, 24,5 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,262 г, 1,17 ммоль) і
- 15 трет-Бу₃P-HBF₄ (0,407 г, 1,40 ммоль), об'єднані в одну порцію. Після перемішування протягом ночі за температури навколишнього середовища додавали концентрований NH₄OH (1 мл) і перемішували суміш протягом 1 год. Одержану в результаті суспензію профільтрували через

Celite® і промили Et₂O. Органічну фракцію профільтрували і сконцентрували, і неочищений продукт очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 5 % EtOAc/гексанами з одержанням продукту (R)-трет-бутил 2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-карбоксилату у вигляді жовтої маслянистої рідини (4,34 г, вихід 63 %).

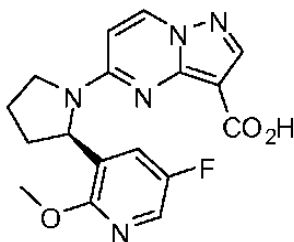
5 [00320] Етап В: Одержання (R)-5-фторо-2-метокси-3-(піролідін-2-іл)піридину: Розчин TFA (11,3 мл, 146 ммоль) в DCM (12 мл) додали до (R)-трет-бутил 2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-карбоксилату (4,33 г, 14,6 ммоль) і перемішували за температури навколишнього середовища протягом 1 год. Потім реакційну суміш сконцентрували, перенесли в EtOAc, потім промили NaHCO₃ і соляним розчином. Органічну фазу висушили (MgSO₄), профільтрували і

10 сконцентрували, і неочищений продукт очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 1-2 % 7 н NH₃-MeOH/DCM з одержанням (R)-5-фторо-2-метокси-3-(піролідін-2-іл)піридину у вигляді рідини (1,40 г, вихід 49 %).

15 [00321] Енантіомерний надлишок (ee %) (R)-5-фторо-2-метокси-3-(піролідін-2-іл)піридину визначали наступним чином: до розчину невеликої кількості ((R)-5-фторо-2-метокси-3-(піролідін-2-іл)піридину в пропан-2-олі додали надлишок N-(2,4-динітро-5-фторофеніл)-L-аланінамід (FDAA, реагент Марфи). Суміш нагрівали до утворення рефлюксу протягом

20 приблизно двох хвилин. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавили ацетонітрилом і проаналізували із застосуванням ВЕРХ (колонка: YMC ODS-AQ 4,6 × 50 мм, 3 мкм, 120Å; рухлива фаза: 5-95 % розчинника В в А; розчинник А: H₂O/ 1 % IPA/ 10 mM ацетат амонію, і розчинник В: ACN/1 % IPA/10 mM ацетат амонію; швидкість потоку: 2 мл/хв.) Енантіомерний надлишок визначали за площами піків двох утворених діастереомерних похідних. Було визначено, що показник ee % продукту становив > 93 %.

Спосіб одержання В



25 (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота

[00322] Етап А: Одержання етил 5-гідроксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: В суміш етил -3-аміно-1Н-піразол-4-карбоксилату (25,0 г, 161 ммоль) і (Е)-етил 3-етоксиакрилату (35,8 мл, 242 ммоль) в DMF (537 мл) додали карбонат цезію (78,7 г, 242 ммоль) і нагрівали реакційну суміш за 110 °С протягом 15 год. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш підкислили оцтовою кислотою до рН4. Одержаний в результаті осад профільтрували, промили водою і EtOAc з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини. Для вилучення додаткової кількості продукту фільтрат сконцентрували, розбавили EtOAc (500 мл) і промили H₂O (5 × 200 мл). Одержаний в результаті осад в шарі EtOAc профільтрували і промили водою і EtOAc з одержанням другої порції продукту. Дві порції продукту об'єднали і висушили під зниженим тиском з одержанням етил -5-гідроксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату у вигляді білої твердої речовини (33,3 г, вихід 100 %). MS (арсі) m/z = 206,2 (M-H).

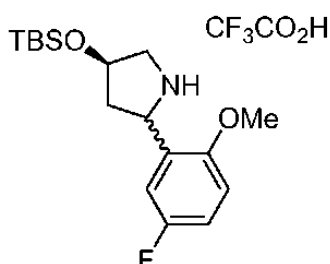
40 [00323] Етап В: Одержання етил 5-хлоропіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: Етил 5-гідроксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (22,7 г, 110 ммоль) суспендували в фосфорилтрихлориді (100 мл) і нагрівали до утворення рефлюксу. Після нагрівання протягом 2 год. реакційну суміш охолодили і сконцентрували для видалення надлишку POCl₃. Залишок розбавили DCM (100 мл) і повільно додали в колбу, що містила охолоджену в кризі воду. Суміш розділили і водну фазу екстрагували із застосуванням DCM (2 × 200 мл). Об'єднані органічні фази висушили (MgSO₄), профільтрували і сконцентрували з одержанням етил -5-хлоропіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (24,2 г, вихід 97,6 %). MS (арсі) m/z = 225,9 (M+H).

50 [00324] Етап С: Одержання (R)-етил -5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: Суміш етил -5-хлоропіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,75 г, 3,32 ммоль), (R)-5-фторо-2-метокси-3-(піролідін-2-іл)піридину (спосіб одержання А, 0,984 г, 3,66 ммоль), DIEA (2,32 мл, 13,3 ммоль) і н-бутанолу (1,11 мл) запакували в пробірці для роботи в умовах високих тисків і нагрівали за 90 °С протягом 48 год. Реакційну

суміш розбавили EtOAc і промили водою, соляним розчином і насиченим розчином NaHCO₃. Органічну фазу висушили (MgSO₄), профільтрували і сконцентрували з одержанням темно-оранжевої маслянистої рідини. Неочищений матеріал очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 50-80 % EtOAc/гексанами з одержанням (R)-етил -5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,72 г, вихід 56,2 %) у вигляді жовтої піноподібної твердої речовини. MS (apci) m/z = 386,0 (M+H).

[00325] Етап D: Одержання (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти: до суспензії (R)-етил -5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,72 г, 1,868 ммоль) в MeOH (9,34 мл) додали LiOH (1 н, 3,74 мл, 3,74 ммоль) і нагрівали реакційну суміш за 70 °C протягом 15 год. Після охолодження реакційну суміш сконцентрували, і одержаний в результаті залишок розбавили водою. Після підкислювання лимонною кислотою екстрагували водну фазу із застосуванням DCM. Об'єднані органічні фази висушили (MgSO₄), профільтрували і сконцентрували з одержанням (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (0,67 г, вихід 100 %) у вигляді жовтої твердої речовини. MS (apci) m/z = 357,9 (M+H).

Спосіб одержання C



(R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін 2,2,2-трифтороацетат

[00326] Етапи A-D відповідають методиці, наведених в публікації: H. Imamura et al., Tetrahedron, 2000, 56, 7705.

[00327] Етап A: Одержання (R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)піролідін-2-ону: до суспензії (R)-4-гідроксипіролідін-2-ону (придбаного в компанії Asta Tech або Aldrich) (5,030 г, 48,26 ммоль) в DMF (24 мл) за 0 °C додали TBDMS-Cl (7,637 г, 50,67 ммоль), а потім - імідазол (4,978 г, 72,39 ммоль). Одержану в результаті суміш нагріли до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 1 год., потім вилили в 100 мл води при перемішуванні. Одержану в результаті суспензію профільтрували, промили твердий осад водою і висушили при зниженому тиску з одержанням (R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)піролідін-2-ону (10,14 г, вихід 97,56 %), який використовували безпосередньо в такому вигляді, без додаткового очищення.

[00328] Етап B: Одержання (R)-трет-бутил-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-оксопіролідін-1-карбоксилату: до розчину (R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)піролідін-2-ону (10,14 г, 47,08 ммоль) в MeCN (16 мл) за 0 °C послідовно додали DMAP (3,221 г, 26,37 ммоль), TEA (3,957 мл, 28,25 ммоль) і Boc₂O (11,49 г, 52,65 ммоль). Одержану в результаті суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 48 год. Реакційну суміш вилили в воду і провели екстракцію із застосуванням EtOAc (100 мл). Органічну фазу послідовно промили 1 н водним розчином HCl (2 × 50 мл), 1 н водним розчином NaOH (50 мл) і соляним розчином. Органічну фазу висушили над MgSO₄, профільтрували і сконцентрували в вакуумі з одержанням (R)-трет-бутил-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-оксопіролідін-1-карбоксилату (13,62 г, вихід 91,69%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,39 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,08 (d, 6H).

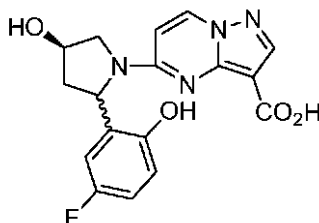
[00329] Етап C: Одержання (R)-трет-бутил 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-(5-фторо-2-метоксифеніл)-4-гідроксибутилкарбамату: до розчину (R)-трет-бутил-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-оксопіролідін-1-карбоксилату (6,00 г, 19,0 ммоль) в THF (36 мл) за 0 °C додали 0,5 М розчин (5-фторо-2-метоксифеніл)магнію броміду в THF (50,0 мл, 25,0 ммоль). Одержану в результаті суміш перемішували за 0 °C протягом 30 хв., потім обробляли MeOH (60 мл) і NaBH₄ (0,966 г, 25,2 ммоль). Після перемішування за 0 °C протягом додаткових 30 хв. реакційну суміш вилили в насичений водний розчин NH₄Cl (40 мл) і екстрагували із застосуванням EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промили соляним розчином, висушили над MgSO₄, профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням

неочищеного матеріалу, який очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 0-2 % MeOH/DCM з одержанням (R)-трет-бутил 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-(5-фторо-2-метоксифеніл)-4-гідроксибутилкарбамату (який, як передбачалося, був сумішшю син- і анти-ізомерів) (4,81 г, вихід 57,0 %). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,20 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,82 (m, 3H), 3,29 (m, 2H), 1,71-1,93 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,93 (d, 9H), 0,11-0,14 (m, 6H).

[00330] Етап D: Одержання (R)-трет-бутил 4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін-1-карбоксилату: до розчину (R)-трет-бутил 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-(5-фторо-2-метоксифеніл)-4-гідроксибутилкарбамату (4,810 г, 10,84 ммоль) в CH_2Cl_2 (108 мл) за -60°C додали TEA (4,534 мл, 32,53 ммоль) і потім - метансульфонілхлорид (0,9231 мл, 11,93 ммоль). Одержану в результаті суміш повільно нагріли до -5°C і вилили в суміш льоду і насиченого водного розчину NaHCO_3 (50 мл). Органічну фазу відділили і провели екстракцію водної фази за допомогою CH_2Cl_2 (2×50 мл). Об'єднані органічні фази висушили над MgSO_4 , профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 2-10 % MeOH/DCM з одержанням (R)-трет-бутил 4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін-1-карбоксилату (який, як передбачалось, був сумішшю цис- і транс-ізомерів; 2,648 г, вихід 57,38 %). LC/MS (ES+apci) m/z = 326,1 (M+H-Вос).

[00331] Етап E: Одержання (R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін 2,2,2-трифтороацетату: до розчину (R)-трет-бутил 4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін-1-карбоксилату (2,648 г, 6,222 ммоль) в CH_2Cl_2 (26 мл) за 0°C додали TFA (9,3 мл). Одержану в результаті суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який використовували для приготування азеотропної суміші з толуолом- CH_2Cl_2 (2x) і висушили при зниженому тиску з одержанням (R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін 2,2,2-трифтороацетату (який, як передбачалось, був сумішшю цис- і транс-ізомерів; 2,92 г, вихід 106,8 %), який використовували безпосередньо в такому вигляді, без додаткового очищення. LC/MS (ES+apci) m/z = 326,3 (M+H).

Спосіб одержання D



(R)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)-4-гідроксіпіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідін-3-карбонова кислота

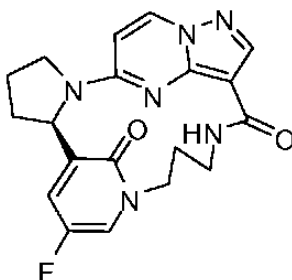
[00332] Етап A: Одержання (R)-етил -5-(4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідін-3-карбоксилату: до суспензії етил -5-гідроксіпіразоло[1,5-а]піримідін-3-карбоксилату (0,100 г, 0,483 ммоль) і BOP-реагенту (0,320 г, 0,724 ммоль) в DMF (1 мл) за 0°C послідовно додали розчин (R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін-2,2,2-трифтороацетату (спосіб одержання C; 0,167 г, 0,483 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) і N,N-диізопропілетил амін (0,420 мл, 2,41 ммоль). Одержану в результаті суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розбавили EtOAc (10 мл) і промили насиченим водним розчином NaHCO_3 і соляним розчином. Провели зворотну екстракцію соляної фази із застосуванням EtOAc (3x). Об'єднані органічні фази висушили над MgSO_4 , профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 0-50 % EtOAc/гексанами з одержанням (R)-етил -5-(4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідін-3-карбоксилату (у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів) (0,0487 г, вихід 19,6 %). LC/MS (ES+apci) m/z = 515,2 (M+H).

[00333] Етап B: Одержання (R)-етил 5-(2-(5-фторо-2-метоксифеніл)-4-гідроксіпіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідін-3-карбоксилату: до розчину (R)-етил 5-(4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін-1-іл)-піразоло[1,5-а]піримідін-3-карбоксилату (в формі суміші цис- і транс-ізомерів) (0,0487 г, 0,0946 ммоль) в THF (1 мл) за 0°C

додали 1 М ТВАФ в THF (0,104 мл, 0,104 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 2,5 год. Реакційну суміш розбавили за допомогою EtOAc (10 мл), промили соляним розчином, висушили над $MgSO_4$, профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (R)-етил 5-(2-(5-фторо-2-метоксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (в формі суміші цис- і транс-ізомерів; 37,9 мг, вихід 100 %). LC/MS (ES+apci) m/z = 401,1 (M+H).

[00334] Етап С: Одержання (R)-етил -5-(2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до розчину (R)-етил 5-(2-(5-фторо-2-метоксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (в формі суміші цис- і транс-ізомерів; 0,0379 г, 0,0947 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) за 0 °С додали 1 М BBr_3 в CH_2Cl_2 (0,473 мл, 0,473 ммоль). Одержану в результаті суміш нагрівали до температури навколишнього середовища протягом 25 год., потім розвели за допомогою CH_2Cl_2 (10 мл) і вилили в суміш льоду і насиченого водного розчину $NaHCO_3$ (15 мл). Відділили органічну фазу, а водну фазу підкислили за допомогою 1 н водного розчину HCl до pH = 5-6. Провели екстракцію водної фази за допомогою CH_2Cl_2 (3х), і об'єднані органічні фази висушили над $MgSO_4$, профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням суміші (R)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (в формі суміші цис- і транс-ізомерів) і (R)-етил -5-(2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (в формі суміші цис- і транс-ізомерів). Суміш розчинили в MeOH-THF (0,25 мл/0,75 мл) і обробляли 1 н водним розчином LiOH (0,474 мл, 0,474 ммоль). Одержану в результаті суміш нагрівали за 50 °С протягом 1 год., потім охолодили до температури навколишнього середовища і підкислили до pH 3-4 за допомогою 1 н водного розчину HCl. Провели екстракцію суміші за допомогою EtOAc (3 × 15 мл), і об'єднані органічні фази висушили над $MgSO_4$, профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеної (R)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (в формі суміші цис- і транс-ізомерів; 33,9 мг, вихід 100 %). LC/MS (ES+apci) m/z = 357,1 (M-H).

Приклад 1



(6R)-9-фторо-2,11,15,19,20,23-гексазапентацикло[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]пентаоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-діон

[00335] Етап А: Одержання (R)-етил -5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до суміші (R)-етил -5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату (спосіб одержання В, етап С; 0,92 г, 2,39 ммоль) і оцтовою кислотою (5,73 г, 95,5 ммоль) додали HBr (4,4 мл, 23,9 ммоль, 33 % в оцтову кислоту). Реакційну суміш нагрівали за 90 °С протягом 2 год. Після охолодження реакційну суміш обробляли EtOAc, промили водою, насиченим розчином $NaHCO_3$ і соляним розчином, потім висушили ($MgSO_4$), профільтрували і сконцентрували. Неочищений продукт очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 3 % MeOH/DCM з одержанням необхідного продукту (0,605 г, вихід 68 %). MS (apci) m/z = 372,0 (M+H).

[00336] Етап В: Одержання (R)-етил -5-(2-(1-(3-(1,3-диоксоізоіндолін-2-іл)пропіл)-5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до суспензії (R)-етил -5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату (0,20 г, 0,54 ммоль) в DMF (5 мл) додали LiH (6,8 мг, 0,81 ммоль) за 0 °С, після чого спочатку перемішували протягом 20 хв., а потім додали розчин 2-(3-бромпропіл)ізоіндолін-1,3-діону (0,29 г, 1,1 ммоль) в DMF (1 мл). Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 17 год. Після охолодження до 0 °С реакцію зупиняли за допомогою крижаної води (30 мл), і водну фазу екстрагували із застосуванням EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промили зворотним потоком із застосуванням води і соляного розчину, висушили ($MgSO_4$), профільтрували і сконцентрували. Неочищений продукт очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі,

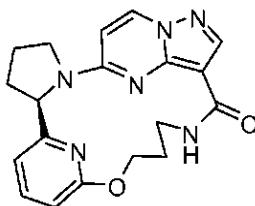
проводячи елюцію 2 % MeOH/DCM з одержанням необхідного продукту (0,2 г, вихід 66 %). MS (арсі) m/z = 559,0 (M+H).

[00337] Етап С: Одержання (R)-етил -5-(2-(1-(3-амінопропіл)-5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до розчину (R)-етил -5-(2-(1-(3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропіл)-5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,20 г, 0,36 ммоль) в суміші 1:1 MeOH/THF (12 мл) додали гідразин-Н₂O (0,18 г, 3,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 50 °С протягом 24 год. Після охолодження реакційну суміш вилили в воду і провели екстракцію із застосуванням DCM (3 × 20 мл). Об'єднані органічні фази висушили (MgSO₄), профільтрували і сконцентрували з одержанням необхідного продукту (0,11 г, вихід 72 %). MS (арсі) m/z = 429,0 (M+H).

[00338] Етап D: Одержання (R)-5-(2-(1-(3-амінопропіл)-5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти: до розчину (R)-етил -5-(2-(1-(3-амінопропіл)-5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,11 г, 0,26 ммоль) в суміші 3:1 THF/MeOH (8 мл) додали LiOH (1 н, 1,5 мл, 1,5 ммоль) і нагрівали реакційну суміш за 70 °С протягом 20 год. Після охолодження реакційну суміш обробили MeOH, підкислили за допомогою 1 н HCl (1,5 мл) і сконцентрували з одержанням необхідного продукту (0,1 г, вихід 100 %). MS (арсі) m/z = 401,1 (M+H).

[00339] Етап Е: Одержання (6R)-9-фторо-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-діону. До розчину (R)-5-(2-(1-(3-амінопропіл)-5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (95 мг, 0,24 ммоль) в суміші 1:2 DMF/DCM (9 мл) додали EDCI (0,14 г, 0,71 ммоль), а потім HOBT (96 мг, 0,71 ммоль) за температури навколишнього середовища. Після перемішування протягом 10 хв. до реакційної суміші додали TEA (0,099 мл, 0,71 ммоль) і перемішували протягом 6 год. Реакційну суміш обробили EtOAc, промили насиченим розчином NH₄Cl, насиченим розчином NaHCO₃ і соляним розчином, потім висушили (MgSO₄), профільтрували, сконцентрували. Неочищений продукт очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 4 % MeOH/DCM з одержанням зазначеного продукту (35 мг, вихід 39 %). MS (арсі) m/z = 383,2 (M+H).

Приклад 2



(6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.1^{7,11},0^{2,6},0^{21,25}]гексакоза-1(24),7(26),8,10,18(25), 19,22-гептаен-17-он

[00340] Етап А: Одержання (R)-2-метокси-6-(піролідін-2-іл)піридину: Одержували у відповідності до способу, описаного в розділі "Спосіб приготування А", замінивши 3-бromo-5-фторо-2-метоксипіридин на 2-бromo-6-метоксипіридин на етапі А. MS (декількома) m/z = 179,1 (M+H).

[00341] Етап В: Одержання (R)-етил -5-(2-(6-метоксипіридин-2-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: Одержували тим же способом, що і описаний в розділі "Спосіб приготування В", етап С, замінивши (R)-5-фторо-2-метокси-3-(піролідін-2-іл)піридин на (R)-2-метокси-6-(піролідін-2-іл)піридин. MS (декількома) m/z = 368,0 (M+H).

[00342] Етап С: Одержання (R)-етил -5-(2-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до суміші (R)-етил -5-(2-(6-метоксипіридин-2-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,46 г, 1,25 ммоль) і оцтової кислоти (3,0 г, 50 ммоль) додали HBr (3,1 г, 12,5 ммоль, 33 % в оцтовій кислоті). Реакційну суміш нагрівали за 90 °С протягом 2 год. Після охолодження реакційну суміш розвели EtOAc, промили водою, насиченим розчином NaHCO₃ і соляним розчином, потім висушили (MgSO₄), профільтрували і сконцентрували. Неочищений продукт очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 4 % MeOH/DCM з одержанням необхідного продукту (0,3 г, вихід 67 %). MS (арсі) m/z = 354,1 (M+H).

[00343] Етап D: Одержання (R)-етил 5-(2-(6-(3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропокси)піридин-2-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до суспензії (R)-етил 5-(2-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,091 г, 0,26 ммоль) в DMF (2 мл) додали LiH (3,2 мг, 0,39 ммоль) за 0 °С. Після перемішування протягом 20 хв. додали розчин 2-(3-бромпропіл)ізоіндолін-1,3-діону (0,14 г, 0,52 ммоль) в DMF (1 мл),

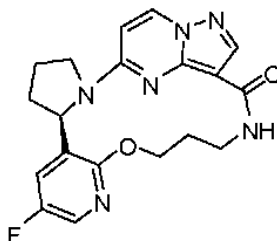
реакційну суміш нагріли до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 17 год. Після охолодження до 0 °C реакцію зупиняли за допомогою крижаної води (30 мл), і провели екстракцію із застосуванням EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промили водою і соляним розчином, висушили (MgSO₄), профільтрували і сконцентрували. Неочищений продукт очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 1,5 % MeOH/DCM з одержанням необхідного продукту (0,117 г, вихід 84 %). MS (декількома) m/z = 541,1 (M+H).

[00344] Етап Е: Одержання (R)-етил -5-(2-(6-(3-амінопропокси)піридин-2-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату: до розчину (R)-етил -5-(2-(6-(3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)пропокси)піридин-2-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,11 г, 0,20 ммоль) в суміші 1:1 MeOH/THF (12 мл) додали гідразин-H₂O (0,10 г, 2,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 50 °C протягом 24 год. Після охолодження реакційну суміш вилили в воду і потім провели екстракцію із застосуванням DCM (3 × 20 мл). Об'єднані органічні фази висушили (MgSO₄), профільтрували і сконцентрували з одержанням необхідного продукту (70 мг, вихід 84 %). MS (арсі) m/z = 441,1 (M+H).

[00345] Етап F: Одержання (R)-5-(2-(6-(3-амінопропокси)піридин-2-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонової кислоти: до розчину (R)-етил -5-(2-(6-(3-амінопропокси)піридин-2-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (70 мг, 0,17 ммоль) в суміші 3:1 THF/MeOH (8 мл) додали LiOH (1 н, 1,5 мл, 1,5 ммоль) і нагрівали реакційну суміш за 70 °C протягом 20 год. Після охолодження реакційну суміш розбавили MeOH, підкислили за допомогою 1 н HCl (1,5 мл) і сконцентрували з одержанням необхідного продукту (65 мг, вихід 100%). MS (арсі) m/z = 383,1 (M+H).

[00346] Етап G: Одержання (6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло-[16.5.2.1^{7,11},0^{2,6},0^{21,25}]гексакоза-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-гептаен-17-ону: до розчину (R)-5-(2-(6-(3-амінопропокси)піридин-2-іл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (70 мг, 0,18 ммоль) в суміші 1:2 DMF/DCM (9 мл) додали EDCI (110 мг, 0,55 ммоль), а потім НОВТ (74 мг, 0,55 ммоль) за температури навколишнього середовища. Після перемішування протягом 10 хв. до реакційної суміші додали TEA (0,077 мл, 0,55 ммоль) і перемішували протягом 6 год. Реакційну суміш розбавили EtOAc, промили насиченим розчином NH₄Cl, насиченим розчином NaHCO₃ і соляним розчином, потім висушили (MgSO₄), профільтрували і сконцентрували. Неочищений продукт очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 2 % MeOH/DCM з одержанням зазначеного продукту (30 мг, вихід 45 %). MS (арсі) m/z = 365,2 (M+H).

Приклад 3



(6R)-9-фторо-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-он

[00347] Етап А: Одержання (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(3-гідроксипропіл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до суспензії (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (спосіб одержання В, 250 мг, 0,700 ммоль) і HATU (319 мг, 0,840 ммоль) в DMF (2 мл), охолодженої до 0 °C, по краплі додали 3-амінопропан-1-ол (0,0642 мл, 0,840 ммоль), отримавши в результаті прозорий жовтуватий розчин. Після додавання по краплі DIEA (0,366 мл, 2,10 ммоль) прибрали крижану баню і перемішували реакційну суміш за температури навколишнього середовища протягом 1 год. Реакційну суміш напямучи очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії(система Biotage SP4, колонка C-18 25+M, 0-54 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (200 мг, вихід 69 %). MS (арсі) m/z = 415,1 (M+H).

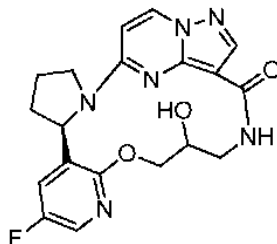
[00348] Етап В: Одержання (R)-N-(3-хлоропропіл)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксаміду: Суміш (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(3-гідроксипропіл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (20 мг, 0,0483 ммоль) в HCl (4 н, диоксан, 1,2 мл, 4,83 ммоль) нагрівали за 85 °C протягом ночі. Реакційну суміш сконцентрували, відтитрували за допомогою диетилового ефіру і

профільтрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді твердої речовини бежевого кольору, яку напямую застосовували на наступному етапі, без додаткового очищення (22 мг, вихід 106 %). MS (apci) m/z = 419,1 (M+H).

5 [00349] Етап С: Одержання (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-ону: Суспензію (R)-N-(3-хлоропропіл)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (5 мг, 0,012 ммоль) і Cs₂CO₃ (4 мг, 0,06 ммоль) в DMF (1 мл) нагрівали за 85 °C протягом ночі. Реакційну суміш профільтрували через паперовий фільтр GF/F і напямую очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, колонка C-18 12+M, 5-60 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням

10 (зазначеного продукту у вигляді білої твердої речовини (2 мг, вихід 44 %). MS (apci) m/z = 383,3 (M+H).

Приклад 4

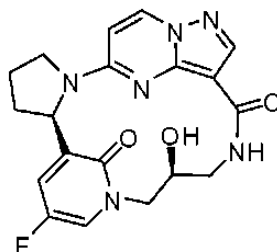


15 (6R)-9-фторо-15-гідрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-он [00350] Етап А: Одержання N-(2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: Суміш (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (спосіб одержання В, 250 мг, 0,700 ммоль) і HATU (319 мг, 0,840 ммоль) в суміші 1:1 DMF/DMSO (2 мл) охолодили до 0 °C, після чого спочатку додали по краплі 3-амінопропан-1,2-діол (76,5 мг, 0,840 ммоль), а потім - DIEA (366 мкл, 2,10 ммоль). Реакційну суміш нагріли до температури навколишнього середовища, перемішували протягом 20 хв., а потім напямую очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, картридж C-18 25+M, 5-50 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (295 мг, вихід 98 %). MS (apci) m/z = 431,1 (M+H).

20 [00351] Етап В: Одержання N-(3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: Суміш N-(2,3-дигідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,232 ммоль) і HCl (4 н, диоксан, 5,8 мл) запакували в пробірці для роботи в умовах високих тисків і нагрівали за 85 °C протягом ночі. Після декантації прозорого розчину неочищений продукт був одержаний у вигляді коричневатого маслянистого залишку, який висушили в вакуумі і напямую застосовували на наступному етапі, без додаткової очищення. MS (apci) m/z = 435,0 (M+H).

35 [00352] Етап С: Одержання (6R)-9-фторо-15-гідрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-ону: Суспензію N-(3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,23 ммоль) і Cs₂CO₃ (375 мг, 1,15 ммоль) в DMF (3 мл) нагрівали за 85 °C протягом 2 год. Реакційну суміш профільтрували через паперовий фільтр GF/F і напямую очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, колонка C-18 25+M, 5-50 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням зазначеного продукту у вигляді білої твердої речовини. MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).

Приклад 5



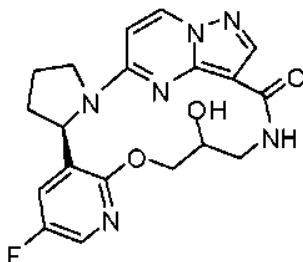
45

(6R,13S)-9-фторо-13-гідрокси-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло-
[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-діон

[00353] Етап А: Одержання N-((S)-3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід гідрохлориду: Одержували у відповідності до способу, описаного в прикладі 3, етапи А-В, замінивши 3-амінопропан-1-ол на етапі А на (S)-3-амінопропан-1,2-діол. MS (арсі) m/z = 435,0 (M+H).

[00354] Етап В: Одержання (6R,13S)-9-фторо-13-гідрокси-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}] пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-діону: Суспензію N-((S)-3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду гідрохлориду (40 мг, 0,085 ммоль) і Cs₂CO₃ (138 мг, 0,42 ммоль) в DMF (0,8 мл) нагрівали за 85 °C протягом 2 год. Реакційну суміш профільтрували через паперовий фільтр GF/F і напряду очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, колонка C-18 12+M, 0-40 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням зазначеного продукту у вигляді білої твердої речовини(4 мг, вихід 12 %). MS (арсі) m/z = 399,2 (M+H).

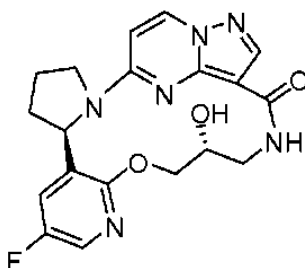
Приклад 6



(6R)-9-фторо-15-гідрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-
[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-он

[00355] Одержували у відповідності до способу, описаного в прикладі 5 і виділяли у якості побічного продукту на етапі В. Було з'ясовано, що енантімерна цілісність хірального центру, до якого приєднана група НО, була раптово порушена (співвідношення R/S становило приблизно 10:7) у виділеному кінцевому продукті - (6R)-9-фторо-15-гідрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-оні, який був одержаний у вигляді білої твердої речовини(5 мг, вихід 15 %) за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії(система Biotage SP4, колонка C-18 12+M, 0-50 % ацетонітрил/вода). MS (арсі) m/z = 399,2 (M+H).

Приклад 7



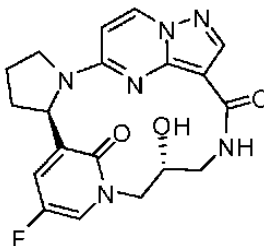
(6R,15R)-9-фторо-15-гідрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло-
[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-он

[00356] Етап А: Одержання N-((R)-3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: Одержували у відповідності до способу, описаного в прикладі 3, етапи А-В, замінивши 3-амінопропан-1-ол на етапі А на (R)3-амінопропан-1,2-діол. MS (арсі) m/z = 435,0 (M+H).

[00357] Етап В: Одержання (6R,15R)-9-фторо-15-гідрокси-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-ону: Суспензію N-((R)-3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (30 мг, 0,069 ммоль) і Cs₂CO₃ (112 мг, 0,34 ммоль) в DMF (0,7 мл) нагрівали за 85 °C протягом 1 год. Реакційну суміш профільтрували через паперовий фільтр GF/F і напряду очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії(система Biotage SP4, колонка C-18 12+M, 0-50 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням зазначеного продукту у вигляді білої твердої речовини(10 мг, вихід 36 %). На

відміну від прикладу 6, в кінцевому продукті не спостерігалось порушення енантімерної цілісності хірального центру, до якого приєднана група HO. MS (арсі) $m/z = 399,2$ (M+H).

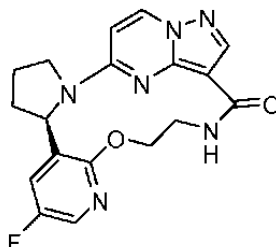
Приклад 8



(6R,13R)-9-фторо-13-гідрокси-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло-
[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-діон

[00358] Одержували у якості побічного продукту в прикладі 7, етап В, і виділяли у вигляді білої твердої речовини (1,2 мг, вихід 4 %) за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, колонка C-18 12+M, 0-44 % суміші ацетонітрил/вода) з неочищеного матеріалу з прикладу 7, етап В. MS (арсі) $m/z = 399,2$ (M+H).

Приклад 9



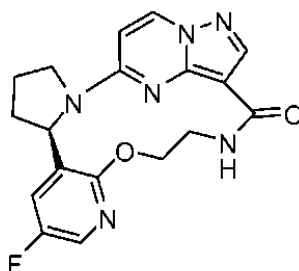
(6R)-9-фторо-13-окса-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-
1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-он

[00359] Етап А: Одержання (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідроксиетил) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до суспензії (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (спосіб одержання В, 100 мг, 0,28 ммоль) і HATU (128 мг, 0,336 ммоль) в DMF (1 мл) додали DIEA (0,146 мл, 0,840 ммоль) за температури навколишнього середовища, а потім по краплі додали розчин 2-аміноетанолу (20,5 мг, 0,336 ммоль) в мінімальній кількості DMF за 0 °C. Реакційну суміш нагріли до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 30 хв., потім напругу очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (0-70 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (95 мг, вихід 85 %). MS (арсі POS) $m/z = 401,1$ (M+H).

[00360] Етап В: Одержання (R)-N-(2-хлороетил)-5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-(2-гідроксиетил) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (77 мг, 0,192 ммоль) в пробірці для роботи в умовах високих тисків додали соляну кислоту (4 н, диоксан, 4,8 мл, 19,2 ммоль), і одержану в результаті білу суспензію нагрівали за 85 °C протягом ночі. Після нагрівання до температури навколишнього середовища реакційну суміш декантували з одержанням неочищеного продукту у вигляді коричневатого маслянистого залишку, який висушили в вакуумі і напругу застосовували на наступному етапі, без додаткового очищення. MS (арсі) $m/z = 405,0$ (M+H).

[00361] Етап С: Одержання (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-ону: Суспензію (R)-N-(2-хлороетил)-5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (78 мг, 0,19 ммоль) і Cs₂CO₃ (314 мг, 0,96 ммоль) в DMF (5 мл) нагрівали за 85 °C протягом 30 хв. Після фільтрування через паперовий фільтр GF/F реакційну суміш розбавили водою (40 мл) і NH₄Cl (насиченим, 5 мл), потім провели екстракцію за допомогою EtOAc (3 × 40 мл). Об'єднані органічні екстракти висушили (Na₂SO₄), профільтрували і сконцентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, колонка C-18 12+M, 0-73 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням зазначеного продукту у вигляді білої твердої речовини (17 мг, вихід 24 %). MS (арсі) $m/z = 369,2$ (M+H).

Приклад 10

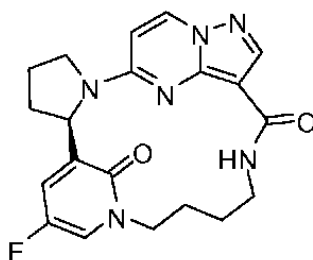


(6R)-9-фторо-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло[18,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{23,27}]гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептаен-19-он

[00362] Етап А: Одержання (R)-N-(4-хлоробутил)-5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: Одержували у відповідності до способу, описаного в прикладі 3, етапи А-В, замінивши 3-амінопропан-1-ол на етапі А на 4-амінобутан-1-ол. MS (apci) m/z = 433,0 (M+H).

[00363] Етап В: Одержання (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло[18,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{23,27}] гептакоза-1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептаен-19-оні: Одержували у відповідності до способу, описаного в прикладі 3, замінивши (R)-N-(3-хлоропропіл)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід на (R)-N-(4-хлоробутил)-5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід на етапі С. Неочищений продукт очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, колонка C-18 25+M, 0-80 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням зазначеного продукту у вигляді білої твердої речовини (32 мг, вихід 44 %). MS (apci POS) m/z = 397,2 (M+H).

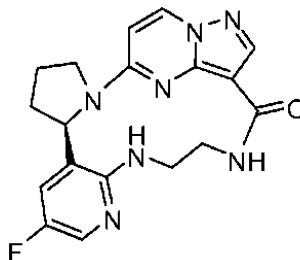
Приклад 11



(6R)-9-фторо-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{21,25}]гексакоза-1(24),7,9,18(25),19,22-гексаен-17,26-дион

[00364] Одержували як побічний продукт в прикладі 10, етап В, і виділяли у вигляді білої твердої речовини (4 мг, 6 %) після очистки неочищеного матеріалу, одержаного в прикладі 10, етап В, за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, колонка C-18 25+M, 0-50 % суміші ацетонітрил/вода). MS (apci) m/z = 397,2 (M+H).

Приклад 12



(6R)-9-фторо-2,11,13,16,20,21,24-гептаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-он

[00365] Етап А: Одержання (R)-трет-бутил 2-(2-хлоро-5-фторопіридин-3-іл)піролідин-1-карбоксилату: Розчин трет-бутил піролідин-1-карбоксилату (1 мл 5,70 ммоль) і (-)-спартеїну (1,31 мл, 5,70 ммоль) в безводному MTBE (30 мл) спочатку охолодили до -78 °С в атмосфері азоту, а потім додали по краплі втор-бутил літій (4,07 мл, 1,4 М, 5,70 ммоль) протягом 15 хв. за допомогою шприца, підтримуючи температуру на рівні нижче -75 °С. Біло-жовтий розчин перемішували за -78 °С протягом 3 год. перед обробкою хлоридом цинку (3,80 мл, 1,0 М, 3,80 ммоль), доданого по краплі протягом 15 хв., при підтримці температури на рівні нижче -73 °С. Суміш перемішували за -78 °С протягом 30 хв., потім помістили у водяну баню з температурою навколишнього середовища і перемішували ще протягом години. При цьому випадала більша

кількість білого осаду. Суміш обробили 3-бромо-2-хлоро-5-фторопіридином (1,00 г, 4,75 ммоль) в MTBE (5 мл), потім додали ацетат паладію (53 мг, 0,24 ммоль) і три-трет-бутилфосфін тетрафтороборат (83 мг, 0,28 ммоль). Суміш залишили при перемішуванні за температури навколишнього середовища на ніч, щоб досягти завершення реакції. Суміш обробили NH_4OH (1
5 мл), перемішували протягом 30 хв. і профільтрували через паперовий фільтр GF/F, промиваючи MTBE. Фільтрат промили 10 % лимонною кислотою (30 мл) і провели зворотну промивку водної фази за допомогою MTBE (2 × 30 мл). Об'єднані органічні фази промили соляним розчином (20 мл), висушили (MgSO_4) і сконцентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді темно-жовтої маслянистої рідини. Цей неочищений матеріал очистили 50 г кремнеземному картриджі Biotage SNAP, проводячи елюцію 10 % EtOAc в гексанах з одержанням необхідного продукту у вигляді безколірної маслянистої рідини (0,5 г, вихід: 35 %). MS (арсі) $m/z = 201,1$ ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$).

[00366] Етап В: Одержання (R)-2-хлоро-5-фторо-3-(піролідин-2-іл)піридин дигідрохлориду: до розчину (R)-трет-бутил 2-(2-хлоро-5-фторопіридин-3-іл)піролідин-1-карбоксилату (500 мг, 1,66 ммоль) в диоксані (5 мл) додали HCl (4 н, диоксан, 20 мл), а потім перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Суміш сконцентрували і обробили Et_2O , потім висушили в вакуумі з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (0,36 г, вихід: 80 %). MS (арсі) $m/z = 201,1$ ($\text{M}+\text{H}$). Визначили, що енантімерний надлишок продукту (ee %) становив >92 %, згідно з даними аналізу, описаного в способі одержання А.

[00367] Етап С: Одержання (R)-етил 5-(2-(2-хлоро-5-фторопіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до розчину етил-5-гідроксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (спосіб одержання В, етап А, 275 мг, 1,33 ммоль) в безводному DMF (5 мл) додали (бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію гексафторофосфат (BOP) (646 мг, 1,46 ммоль). Гетерогенну суміш перемішували протягом 10 хв. перед додаванням DIEA (1,16 мл, 6,6 ммоль), а потім додали (R)-2-хлоро-5-фторо-3-(піролідин-2-іл)піридину дигідрохлорид (363 мг, 1,33 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища на ніч, щоб досягти завершення реакції. Провели розділення суміші між 10 % лимонною кислотою (30 мл) і EtOAc (30 мл), і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні фази послідовно промили водою (20 мл), насиченим розчином NaHCO_3 (20 мл), водою (20 мл) і соляним розчином (3 × 20 мл), потім висушили (Na_2SO_4) і сконцентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді оранжевої піни. Цей неочищений матеріал очистили 25 г кремнеземном картриджі Biotage SNAP, проводячи елюцію 1 % MeOH /DCM з одержанням необхідного продукту у вигляді піни кремового кольору (0,35 г, вихід: 68 %). MS (арсі) $m/z = 390,0$ ($\text{M}+\text{H}$).

[00368] Етап D: Одержання (R)-етил 5-(2-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил аміно)-5-фторопіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: Суміш Pd_2dba_3 (7,05 мг, 0,00770 ммоль), Cs_2CO_3 (125 мг, 0,385 ммоль), gas-Binar (19,2 мг, 0,0308 ммоль), (R)-етил 5-(2-(2-хлоро-5-фторопіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (50 мг, 0,128 ммоль) і трет-бутил-2-аміноетилкарбамату (24,7 мг, 0,154 ммоль) в дегазованому толуолі (1 мл) спочатку продули азотом, потім запакували і піддали мікрохвильовому опроміненню (120 °C) протягом 16 год. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавили за допомогою EtOAc (10 мл) і промили водою (2 × 5 мл). Органічну фазу висушили (Na_2SO_4) і сконцентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, картридж C-18 12+M, 5-70 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням необхідного продукту у вигляді білої пінистої твердої речовини (38 мг, вихід 58 %). MS (арсі) $m/z = 514,1$ ($\text{M}+\text{H}$).

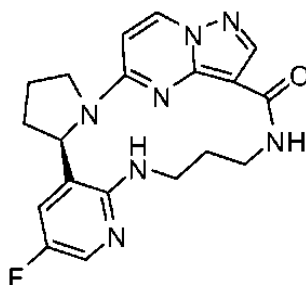
[00369] Етап Е: Одержання (R)-5-(2-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил аміно)-5-фторопіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти: до розчину (R)-етил 5-(2-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно) етиламіно)-5-фторопіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату (38 мг, 0,074 ммоль) в суміш $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{вода}$ (2:2:1, 0,7 мл) додали $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9,3 мг, 0,22 ммоль), а потім перемішували за 50 °C протягом 18 год. Після видалення розчинника залишок реакційної суміші перенесли в воду (0,5 мл) і підкислили за допомогою 1 н HCl (0,22 мл) до pH3. Реакційну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 2 мл), висушили (Na_2SO_4), профільтрували і сконцентрували з одержанням необхідного продукту, який застосовували на наступному етапі напям, без додаткового очищення, вважаючи, що перетворення відбувається кількісно. MS (арсі) $m/z = 486,0$ ($\text{M}+\text{H}$).

[00370] Етап F: Одержання гідрохлориду (R)-5-(2-(2-(2-аміноетиламіно)-5-фторопіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти: Розчин (R)-5-(2-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил аміно)-5-фторопіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (31 мг, 0,064 ммоль) в HCl (4 н, диоксан, 798 мкл) і TFA (50 %, DCM, 2 мл) перемішували за температури навколишнього середовища протягом 1 год. перед його

концентруванням і висушуванням в вакуумі з одержанням необхідного продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини, яку застосовували на наступному етапі напряду, без додаткового очищення, вважаючи, що перетворення відбувається кількісно. MS (apci) m/z = 386,1 (M+H).

5 [00371] Етап G: Одержання (6R)-9-фторо-2,11,13,16,20,21,24-гептаазапентацикло-
[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}] пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-ону: до розчину (R)-5-(2-(2-
(2-аміноетил аміно)-5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової
кислоти (25 мг, 0,065 ммоль) в DMF (3 мл) спочатку додали HATU (29 мг, 0,077 ммоль), потім
10 перемішували протягом 5 хв., а потім по краплі додали DIEA (56 мкл, 0,32 ммоль). Після
перемішування за температури навколишнього середовища протягом ночі реакційну суміш
напряду очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage
SP4, картридж C-18 25+M, 5-45 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням продукту у вигляді
брудно-білої твердої речовини (7 мг, вихід 30 %). MS (apci) m/z = 368,2 (M+H).

Приклад 13

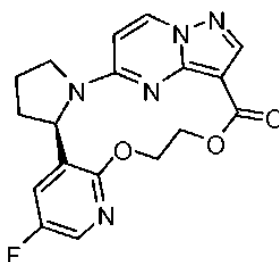


15 (6R)-9-фторо-2,11,13,17,21,22,25-гептаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-
1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-он

[00372] Етап A: Одержання (R)-етил -5-(2-(2-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно) пропіламіно)-5-
фторопіридин-3-іл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: Одержували у
20 відповідності до способу, описаного в прикладі 12, етап D, замінивши трет-бутил 2-
аміноетилкарбамат на трет-бутил 3-амінопропілкарбамат. MS (apci) m/z = 528,1 (M+H).

[00373] Етап B: Одержання (6R)-9-фторо-2,11,13,17,21,22,25-гептаазапентацикло-
[17.5.2.0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}] гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-ону: Одержували у
25 відповідності до способу, описаного в прикладі 12, етапи E-G, в три етапи, з (R)-етил 5-(2-(2-(3-
(трет-бутоксикарбоніламіно)пропіламіно)-5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-
а]піримідин-3-карбоксилату, одержаного як описано вище. Неочищений продукт очищували за
допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, картридж C-18
25+M, 5-50 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням зазначеного продукту у вигляді білої
твердої речовини (6 мг, вихід 44 %). MS (apci POS) m/z = 382,2 (M+H).

30 Приклад 14



(6R)-9-фторо-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]-
пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-он

35 [00374] Етап A: Одержання (R)-2-хлороетил 5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-
1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату: до суспензії (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-
3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (спосіб одержання B, 0,1 г,
0,28 ммоль) і HATU (0,128 г, 0,336 ммоль) в DMF (1 мл) додали DIEA (0,146 мл, 0,840 ммоль), а
потім 2-хлоретанол (0,0270 г, 0,336 ммоль). Після перемішування за температури
40 навколишнього середовища протягом 30 хв. реакційну суміш напряду очищували за допомогою
зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, C18,25+M, 5-65 % суміші
ацетонітрил/вода) з одержанням проміжного продукту (R)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл-
5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату у
вигляді білої твердої речовини (94,7 мг, вихід: 71 %). Цей виділений проміжний продукт
розчинили в надлишковій кількості хлоретанолу (1 мл), а потім додали по краплі DIEA за

температури навколишнього середовища і перемішували протягом ночі для досягнення завершення реакції. Реакційну суміш напругу очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, C-18 25+M, 5-73 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням необхідного продукту у вигляді білої пінистої твердої речовини (56 мг, вихід 48 %).

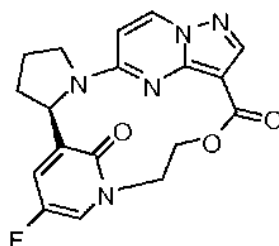
MS (арсі) $m/z = 419,9$ (M+H).

[00375] Етап В: Одержання (R)-2-хлороетил 5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: Суміш (R)-2-хлороетил 5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (56 мг, 0,13 ммоль) в HCl (4 н, диоксан, 2,5 мл, 10 ммоль) запакували в пробірці для роботи в умовах високих тисків і нагрівали за 100 °C протягом 45 хв. Реакційну суміш охолодили і сконцентрували з одержанням продукту у вигляді жовтуватої маслянистої рідини, яку застосовували на наступному етапі напругу, без додаткового очищення, вважаючи, що вихід є кількісним. MS (арсі) $m/z = 406,0$ (M+H).

[00376] Етап С: Одержання (6R)-9-фторо-13,16-диокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]-пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-ону:

Суміш (R)-2-хлороетил 5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (54 мг, 0,133 ммоль) і Cs₂CO₃ (217 мг, 0,665 ммоль) в DMF (6 мл) нагрівали за 90 °C протягом ночі. Реакційну суміш профільтрували (через паперовий фільтр GF/F) і напругу очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, C-18 25+M, 5-60 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням суміші необхідного продукту і домішок. Суміш піддали очистці ще одним етапом колоночної хроматографії на кремнеземній колонці Biotage SNAP KP-Sil 10 г, проводячи елюцію 10 % гексанами в EtOAc з одержанням очищеного зазначеного продукту у вигляді білої твердої речовини (11 мг, вихід: 22 %). MS (арсі POS) $m/z = 370,2$ (M+H).

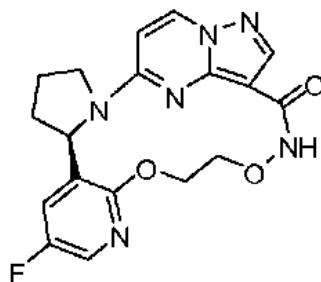
Приклад 15



(6R)-9-фторо-14-окса-2,11,18,19,22-пентаазапентацикло[14,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{19,23}]-тетракоза-1(22),7,9,16(23),17,20-гексаен-15,24-діон

[00377] Одержували у якості побічного продукту в прикладі 14, етап С, і виділяли у вигляді білої твердої речовини (5 мг, вихід 9 %) за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, колонка C-18 25+M, 5-60 % суміші ацетонітрил/вода) з неочищеного матеріалу з прикладу 14, етап С. MS (арсі) $m/z = 370,2$ (M+H).

Приклад 16



(6R)-9-фторо-13,16-диокса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]-гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-он

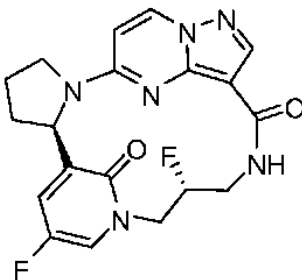
[00378] Етап А: Одержання (R)-N-(2-бромоетокси)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до суміші (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (спосіб одержання В, 100 мг, 0,280 ммоль) і HATU (128 мг, 0,336 ммоль) в DMF (1 мл) додали DIEA (0,146 мл, 0,840 ммоль), а потім, у вигляді однієї порції, О-(2-бромоетил) гідроксиламіну гідробромід (74,2 мг, 0,336 ммоль). Після перемішування за температури навколишнього середовища протягом ночі реакційну суміш напругу очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, C-18 25+M, 5-67 % суміші

ацетонітрил/вода) з одержанням необхідного продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини (91 мг, вихід 68 %). MS (арсі) $m/z = 479,0$ (M+H).

[00379] Етап В: Одержання (R)-N-(2-хлороетокси)-5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: Суміш (R)-N-(2-бромоетоксиди) (70 мг, 0,146 ммоль) і HCl (4 н, диоксан, 3,65 мл, 14,6 ммоль) запакували в пробірці для роботи в умовах високих тисків і нагрівали за 90 °C протягом 3 год. Потім реакційну суміш охолодили, розбавили за допомогою MeOH, сконцентрували і висушили в глибокому вакуумі з одержанням необхідного продукту, який застосовували на наступному етапі напругу, без додаткового очищення, вважаючи, що перетворення відбувається кількісно.

[00380] Етап С: Одержання (6R)-9-фторо-13,16-диокса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-она: Суміш (R)-N-(2-хлороетокси)-5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (60 мг, 0,14 ммоль) і Cs₂CO₃ (232 мг, 0,71 ммоль) в DMF (1,4 мл) нагрівали за 90 °C протягом 20 хв. для досягнення завершення реакції. Реакційну суміш профільтрували (через паперовий фільтр GF/F) і розвели водою (10 мл), потім провели екстракцію за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Органічні фази об'єднали, промили соляним розчином і висушили (Na₂SO₄). Неочищений матеріал очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, C18 12+M, 5-55 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням суміші необхідного продукту і домішок. Суміш ще раз очищували із застосуванням препаративної ТСХ (10 % MeOH/DCM) з одержанням очищеного зазначеного продукту у вигляді білої твердої речовини (1 мг, вихід: 1 %). MS (арсі) $m/z = 385,1$ (M+H).

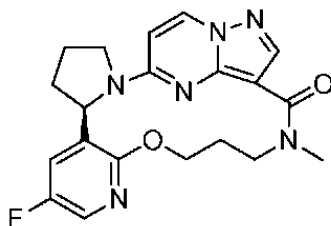
Приклад 17



(6R,13R)-9,13-дифторо-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-діон

[00381] Розчин (6R,13S)-9-фторо-13-гідрокси-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-діону (приклад 5; 10 мг, 0,0251 ммоль) в суміші розчинників DCM (0,3 мл) і 3 крапель DMSO обробили за допомогою трифториду біс(2-метоксиетил)аміносірки (7,87 мкл, 0,0427 ммоль) за 0 °C, потім додали розчин етанолу (0,231 мг, 0,00502 ммоль) в DCM (0,1 мл) і перемішували суміш за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш вилили в насичений розчин NaHCO₃ і екстрагували за допомогою DCM, потім висушили (Na₂SO₄), профільтрували і сконцентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (система Biotage SP4, картридж C-18 12+M, 5-50 % суміші ацетонітрил/вода) з одержанням зазначеного продукту у вигляді бежевої твердої речовини (1,3 мг, вихід 12 %). MS (арсі) $m/z = 401,2$ (M+H).

Приклад 18



(6R)-9-фторо-17-метил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-он

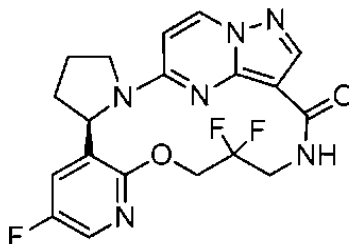
[00382] Етап А: Одержання (R)-N-(3-хлоропропіл)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-метилпіразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до суспензії (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонової кислоти

(спосіб одержання В, 200 мг, 0,56 ммоль) і 3-хлоро-N-метилпропан-1-амінгідрохлориду (177 мг, 1,23 ммоль) в DMF (4 мл) додали N-метилморфолін (0,25 мл, 2,30 ммоль), а потім HATU (234 мг, 0,616 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год., потім розбавили за допомогою H₂O (10 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти промили соляним розчином (20 мл), висушили (MgSO₄), профільтрували і сконцентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 5-60 % сумішшю ацетонітрил/вода з одержанням необхідного продукту у вигляді білої пінної твердої речовини (129 мг, вихід 52 %). MS (apci) m/z = 447,0 (M+H).

[00383] Етап В: Одержання (R)-N-(3-хлоропропіл)-5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: Суміш HCl (4 н, диоксан, 4 мл, 16,0 ммоль) і (R)-N-(3-хлоропропіл)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-метилпіразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,224 ммоль) запакували в пробірці для роботи в умовах високих тисків і нагрівали за 90 °C протягом 90 хв. Потім реакційну суміш розбавили за допомогою ацетонітрилу і сконцентрували з одержанням неочищеного продукту, який застосовували на наступному етапі без додаткового очищення (145 мг, вихід: 150 %). MS (apci) m/z = 433,0 (M+H).

[00384] Етап С: Одержання (6R)-9-фторо-17-метил-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло [17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-ону: Суміш (R)-N-(3-хлоропропіл)-5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-метилпіразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (50 мг, 0,12 ммоль) і Cs₂CO₃ (188 мг, 0,58 ммоль) в DMF (12 мл) нагрівали за 90 °C протягом 15 хв. для досягнення завершення реакції. Реакційну суміш профільтрували, промили за допомогою DMF і сконцентрували. Неочищений матеріал очищали напряму за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 5-60 % сумішшю ацетонітрил/вода з одержанням зазначеного продукту у вигляді блідо-жовтого порошку (17 мг, вихід 36 %). MS (apci) m/z = 397,3 (M+H).

Приклад 19



(6R)-9,15,15-трифторо-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-он

[00385] Етап А: Одержання (S)-1-аміно-3-хлоропропан-2-ол гідрохлориду: до розчину бензальдегіду (4,50 г, 42,4 ммоль) в EtOH (12 мл) додали водний розчин аміаку (4,01 г, 65,9 ммоль) більше частинами. Після перемішування протягом 10 хв. додали (S)-2-(хлорометил)оксиран (3,81 г, 41,2 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 2 год. за температури навколишнього середовища. Потім реакційну суміш нагрівали за 35-40 °C в колбонагрівачі протягом 6 год., після чого перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Реакційну суміш сконцентрували до 5 мл і додали толуол (5 мл). Суміш нагрівали до 36 °C і повільно додали розчин концентрованої HCl (6,09 г, 61,8 ммоль) і води (5,9 мл) протягом 5 хв., щоб піддержувати внутрішню температуру реакції в діапазоні 36-41 °C. Двохфазну суміш нагрівали за 42-45 °C протягом 3 год. Органічну фазу відділили і промили водою (10 мл). Водні фази об'єднали і додали етанол (10 мл). Суміш сконцентрували до 10 мл і додали етанол (6 × 10 мл), проводячи концентровані після кожного додавання. Після останнього етапу концентрування суспензію нагріли до утворення зворотного току, охолодили до температури навколишнього середовища, а потім витримали за -20 °C протягом 18 год. Продукт зібрали за допомогою вакуумної фільтрації, промили охолодженим етанолом і висушили в вакуумі з одержанням продукту у вигляді білої кристалічної твердої речовини (3,58 г, вихід 60 %). ¹H ЯМР (d⁶-DMCO) δ 8,14 (s, 3H), 5,91 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,69 (m, 1H).

[00386] Етап В: Одержання N-((S)-3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: Одержували у відповідності до способу, описаного в прикладі 18, взявши (S)-1-аміно-3-хлоропропан-2-олгідрохлорид (98,1 мг, 0,672 ммоль) замість 3-хлоро-N-метилпропан-1-амінгідрохлориду на етапі А. MS (apci) m/z = 448,9 (M+H).

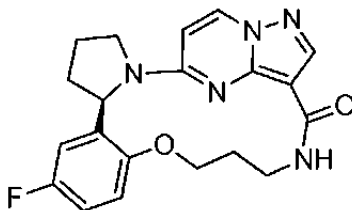
[00387] Етап С: Одержання (R)-N-(3-хлоро-2-оксопропіл)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до розчину N-((S)-3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (180 мг, 0,401 ммоль) в DCM (3 мл) додали Десс-Мартин періодинан (204 мг, 0,481 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 год. і потім напряду очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 5-60 % сумішшю ацетонітрил/вода з одержанням необхідного продукту у вигляді білої пінної твердої речовини (114 мг, вихід 64 %). MS (арсі) m/z = 447,0 (M+H).

[00388] Етап D: Одержання (R)-N-(3-хлоро-2,2-дифторопропіл)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до розчину (R)-N-(3-хлоро-2-оксопропіл)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (114 мг, 0,255 ммоль) в DCM (3 мл) додали реагент Deохо-Fluor (0,103 мл, 0,561 ммоль) і перемішували реакційну суміш за температури навколишнього середовища протягом 23 год. Реакцію зупинили за допомогою насиченого NaHCO₃ (5 мл), розвели DCM (5 мл) і перемішували протягом 30 хв. Після розділення фаз провели екстракцію водної фази за допомогою DCM (10 мл). Об'єднані органічні фази сконцентрували і очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 5-60 % сумішшю ацетонітрил/вода з одержанням необхідного продукту у вигляді білої твердої речовини (59 мг, вихід 49 %). MS (арсі) m/z = 469,0 (M+H).

[00389] Етап E: Одержання (R)-N-(3-хлоро-2,2-дифторопропіл)-5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: Одержували у відповідності до способу, описаного в прикладі 18, взявши (R)-N-(3-хлоро-2,2-дифторопропіл)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід замість (R)-N-(3-хлоропропіл)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N- метилпіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксаміду на етапі B. MS (арсі) m/z = 455,0 (M+H).

[00390] Етап F: Одержання (6R)-9,15,15-трифторо-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}] гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-ону: Одержували у відповідності до способу, описаного в прикладі 18, взявши (R)-N-(3-хлоро-2,2-дифторопропіл)-5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід замість (R)-N-(3-хлоропропіл)-5-(2-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)-N-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду на етапі C, і нагріваючи за 110 °C протягом 5 год. з одержанням зазначеного продукту у вигляді білоржевої твердої речовини (6 мг, вихід 11 %). MS (арсі) m/z = 419,3 (M+H).

Приклад 20



(6R)-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-он

[00391] Етап A: Одержання (R)-трет-бутил 2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідин-1-карбоксилату. Дану сполуку одержували відповідно до способу одержання A, замінивши 3-бromo-5-фторо-2-метоксипіридин на 2-бromo-4-фторофенілацетат на етапі A (3,2 г, вихід 40%). MS (APCIarсі) m/z = 182,1 (M+H+Hoc).

[00392] Етап B: Одержання (R)-4-фторо-2-(піролідин-2-іл) фенола гідрохлориду: до розчину (R)-трет-бутил-2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідин-1-карбоксилату (3,2 г, 11,4 ммоль) в DCM (20 мл) додали HCl (4 н, диоксан, 5,69 мл, 22,7 ммоль) і перемішували суміш за температури навколишнього середовища протягом 15 год. Реакційну суміш сконцентрували і одержаний в результаті осад перенесли в DCM (15 мл) і профільтрували з одержанням (R)-4-фторо-2-(піролідин-2-іл)фенолу гідрохлориду (1,85 г, вихід 90 %) у вигляді бежевої твердої речовини. MS (арсі) m/z = 182,1 (M+H).

[00393] Етап C: Одержання (R)-етил 5-(2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: Одержували тим же способом, що описаний в розділі "Спосіб приготування B", взявши (R)-4-фторо-2-(піролідин-2-іл)фенолу гідрохлорид замість (R)-5-фторо-2-метокси-3-(піролідин-2-іл)піридину на етапі C. Неочищений матеріал очищали за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (0-65 % суміш

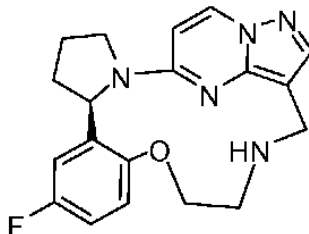
ацетонітрил/H₂O) з одержанням чистого продукту (686 мг, вихід 80 %). MS (арсі) m/z = 371,0 (M+H).

[00394] Етап D: Одержання (R)-етил 5-(2-(2-(3-(1,3-диоксоізоіндолін-2-іл)пропокси)-5-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: Суспензію (R)-етил -5-(2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату (280 мг, 0,756 ммоль), 2-(3-бромпропіл)ізоіндолін-1,3-діону (263 мг, 0,983 ммоль) і K₂CO₃ (104 мг, 0,756 ммоль) в DMF (0,4 мл) перемішували за температури навколишнього середовища протягом 15 год. Реакційну суміш напругу очищали за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (5-80 % суміш ацетонітрил /H₂O) з одержанням (R)-етил-5-(2-(2-(3-(1,3-диоксоізоіндолін-2-іл)пропокси)-5-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (202 мг, вихід 48%) у вигляді прозорої маслянистої рідини. MS (арсі) m/z = 558,0 (M+H).

[00395] Етап E: Одержання (R)-етил -5-(2-(2-(3-амінопропокси)-5-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату: (R)-етил-5-(2-(2-(3-(1,3-диоксоізоіндолін-2-іл)пропокси)-5-фторофеніл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (200 мг, 0,359 ммоль) і моногідрат гідразину (115 мг, 3,59 ммоль) об'єднали в MeOH (1 мл) і THF (1 мл) в запакованій судині і нагрівали за 60 °C протягом 20 хв. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш сконцентрували, а потім додали NaOH (1 н, 2 мл). Провели екстракцію суміші за допомогою DCM і висушили органічні фази (Na₂SO₄), профільтрували і сконцентрували з одержанням (R)-етил-5-(2-(2-(3-амінопропокси)-5-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (110 мг, вихід 72%). MS (арсі) m/z = 428,2 (M+H).

[00396] Етап F: Одержання (6R)-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}] гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-ону. (R)-етил-5-(2-(2-(3-амінопропокси)-5-фторофеніл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (10 мг, 0,023 ммоль) і DIEA (8,1 мкл, 0,047 ммоль) об'єднали в безводному EtOH (0,1 мл) в запакованій судині і нагрівали за 200 °C протягом ночі. Реакційну суміш сконцентрували і очистили за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії (0-70 % суміші ацетонітрил/H₂O) з одержанням зазначеної сполуки (4,5 мг, вихід 50 %). MS (арсі) m/z = 382,2 (M+H).

Приклад 21



(6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен

[00397] Етап A: Одержання (R)-4-фторо-2-(1-(піразоло[1,5-а]піримідин-5-іл)піролідін-2-іл)фенолу: Суміш (R)-4-фторо-2-(піролідін-2-іл)фенол гідрохлориду (приклад 20, етап B, 1,50 г, 6,89 ммоль), DIEA (2,67 г, 20,7 ммоль), 5-хлоропіразоло[1,5-а]піримідину (1,11 г, 7,24 ммоль) і ізопропанолу (1 мл) нагрівали за 120 °C протягом ночі. Реакційну суміш вилили в диетиловий ефір (50 мл) і провели екстракцію за допомогою NaOH (1 н водного розчину, 3 × 25 мл). В об'єднаних водних екстрактах підвели pH до 4 за допомогою концентрованої HCl і провели екстракцію за допомогою DCM. Об'єднані екстракти DCM профільтрували через фільтровальний папір для розділення фаз і сконцентрували з одержанням (R)-4-фторо-2-(1-(піразоло[1,5-а]піримідин-5-іл)піролідін-2-іл)фенолу (1,82 г, вихід 89 %) у вигляді бежевої твердої речовини. MS (арсі) m/z = 299,4 (M+H).

[00398] Етап B: Одержання (R)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбальдегіду: Після додавання по краплі POCl₃ (221 мкл, 2,41 ммоль) до розчину (R)-4-фторо-2-(1-(піразоло[1,5-а]піримідин-5-іл)піролідін-2-іл)фенолу (600 мг, 2,01 ммоль) в DMF (4 мл) за температури навколишнього середовища реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. перед внесенням NaOH (804 мг, 10,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще 10 хв. перед додаванням HCl (4 н, диоксан, 3 мл), а потім - DCM (50 мл). Після фільтрування через Celite®, реакційну суміш сконцентрували і очищували за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 0-70 % сумішшю ацетонітрил/H₂O з одержанням (R)-5-(2-

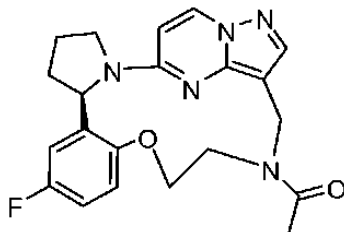
(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбальдегіду (524 мг, вихід 80 %) у вигляді бежевої твердої речовини. MS (apci) m/z = 327,2 (M+H).

[00399] Етап C: Одержання (R)-трет-бутил-2-(4-фторо-2-(1-(3-формілпіразоло[1,5-а]піримідин-5-іл)піролідин-2-іл) фенокси)етил карбамату: Суміш (R)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбальдегіду (159 мг, 0,487 ммоль), трет-бутил 2-бромоетил карбамату (131 мг, 0,585 ммоль), карбонату калію (202 мг, 1,46 ммоль) і DMF (1 мл) об'єднали в запакованій судині і перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі, а потім - за 60 °C протягом 3 год. Після розбавлення за допомогою DCM (20 мл) реакційну суміш профільтрували через Celite®, сконцентрували і очищали за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 0-70 % сумішшю ацетонітрил/Н₂О з одержанням (R)-трет-бутил-2-(4-фторо-2-(1-(3-формілпіразоло[1,5-а]піримідин-5-іл)піролідин-2-іл) фенокси)етил карбамату (198 мг, вихід 86,6 %) у вигляді жовтуватої твердої речовини. MS (apci) m/z = 370,4 (M+H - Boc).

[00400] Етап D: Одержання (R)-5-(2-(2-(2-аміноетокси)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбальдегіду: Додали HCl (4н, диоксан, 80 мкл, 0,32 ммоль) в розчин (R)-трет-бутил-2-(4-фторо-2-(1-(3-формілпіразоло[1,5-а] піримідин-5-іл)піролідин-2-іл)фенокси)етил карбамату (198 мг, 0,422 ммоль) в DCM (2 мл) і продували реакційну суміш N₂ при перемішуванні за температури навколишнього середовища протягом ночі. Після видалення розчинника внесли NaOH (5 мл × 1 н) і провели екстракцію реакційної суміші за допомогою декількох порцій DCM в пробірці для розділення фаз. Об'єднані органічні екстракти сконцентрували з одержанням (R)-5-(2-(2-(2-аміноетокси)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбальдегіду (155 мг, вихід 99,5 %), який безпосередньо використовували на наступному етапі. MS (apci) m/z = 352,3 (M+H - H₂O).

[00401] Етап E: Одержання (6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаену. Тетраметиламонію триацетоксиборгидрид (46,7 мг, 0,629 ммоль) додали в розчин (R)-5-(2-(2-(2-аміноетокси)-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбальдегіду (155 мг, 0,420 ммоль) в DCM (50 мл) і перемішували реакційну суміш за температури навколишнього середовища протягом ночі. Потім реакційну суміш розбавили соляним розчином і провели екстракцію за допомогою декількох порцій DCM в пробірці для розділення фаз, а об'єднані органічні екстракти сконцентрували і очистили за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 0-90 % сумішшю ацетонітрил/Н₂О, з одержанням зазначеного продукту (32 мг, вихід 21,6 %). MS (apci) m/z = 354,2 (M+H).

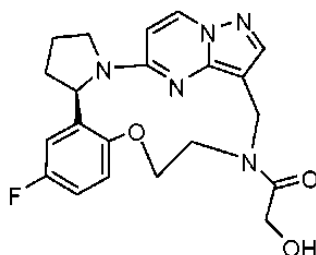
Приклад 22



1-[(6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-16-іл]етан-1-он

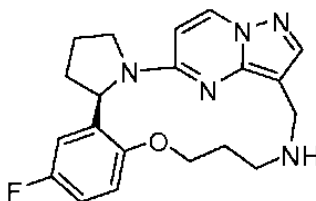
[00402] Ацетилхлорид (1,7 мг, 0,021 ммоль) додали в розчин (6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло-[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1 (24),7,9,11,18(25),19,22-гептаену (приклад 21, 5,0 мг, 0,014 ммоль) в DCM (0,5 мл), а потім додали DIEA (7,4 мкл, 0,042 ммоль). Після перемішування за температури навколишнього середовища протягом ночі реакційну суміш сконцентрували і очистили за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 0-80 % сумішшю ацетонітрил/Н₂О з одержанням зазначеного продукту (3,9 мг, вихід 70 %). MS (apci) m/z = 396,2 (M+H).

Приклад 23



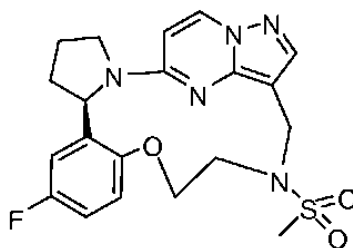
1-[(6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-16-іл]-2-гідроксietан-1-он
[00403] В розчин (6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло-
[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаену (приклад 21, 6 мг, 0,017
5 ммоль) в DCM (0,5 мл) додали 2-хлоро-2-оксоетил ацетат (3,5 мг, 0,025 ммоль), а потім - DIEA
(8,9 мкл, 0,051 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього
середовища протягом ночі, потім сконцентрували і додали MeOH (0,2 мл), після чого додали
гідроксид натрію (6,8 мг, 0,085 ммоль). Після перемішування за температури навколишнього
10 середовища протягом 5 ч реакційну суміш розбавили соляним розчином і провели екстракцію за
допомогою декількох порцій DCM в пробірці для розділення фаз. Об'єднані органічні екстракти
сконцентрували і очистили за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії,
елюючи 0-70 % сумішшю ацетонітрил/H₂O з одержанням зазначеного продукту (3,6 мг, вихід
52 %). MS (арсі) m/z = 412,5 (M+H).

Приклад 24



15 (6R)-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-
1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен
[00404] Етап А: Одержання (R)-трет-бутил-3-(4-фторо-2-(1-(3-формілпіразоло[1,5-
а]піримідин-5-іл)піролідін-2-іл) фенокси)пропілкарбамату: Одержували у відповідності до
20 способу, описаного в прикладі 21, замінивши трет-бутил 2-бромоетил карбамат на трет-бутил-3-
бромпропілкарбамат на етапі С з одержанням необхідного продукту (119 мг, вихід 84,5 %). MS
(арсі) m/z = 384,2 (M+H - Boc).
[00405] Етап В: Одержання (R)-трет-бутил-3-(4-фторо-2-(1-(3-(гідрокси метил)піразоло[1,5-
а]піримідин-5-іл) піролідін-2-іл)фенокси)пропілкарбамату: Розчин (R)-трет-бутил-3-(4-фторо-2-
25 (1-(3-формілпіразоло[1,5-а]піримідин-5-іл) піролідін-2-іл)фенокси)пропілкарбамату (85,0 мг,
0,176 ммоль) в MeOH (2 мл) спочатку охолодили до 0 °С, потім внесли NaBH₄ (4,04 мг, 0,176
ммоль) і перемішували реакційну суміш за 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розбавили
соляним розчином і провели екстракцію за допомогою DCM в пробірці для розділення фаз.
Об'єднані органічні екстракти сконцентрували з одержанням (R)-трет-бутил-3-(4-фторо-2-(1-(3-
30 (гідрокси метил)піразоло[1,5-а]піримідин-5-іл)піролідін-2-іл)фенокси) пропілкарбамату (86 мг,
вихід 101 %) у вигляді бежевої твердої речовини. MS (APCІарсі) m/z = 468,1 (M+H - H₂O).
[00406] Етап С: Одержання (R)-(5-(2-(2-(3-амінопропокси)-5-фторофеніл)піролідін-1-
іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)метанолгідрохлориду: (R)-трет-бутил-3-(4-фторо-2-(1-(3-
(гідроксиметил)піразоло[1,5-а]піримідин-5-іл)піролідін-2-іл)фенокси)пропілкарбамат (80 мг, 0,16
35 ммоль) розчинили в 2 мл DCM і обробили HCl (4 н, в диоксані, 6,0 мг, 0,16 ммоль). Реакційну
суміш продули N₂, закрили кришкою і перемішували за температури навколишнього
середовища протягом 18 ч, потім сконцентрували з одержанням (R)-(5-(2-(2-(3-амінопропокси)-
5-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразол[1,5-а] піримідин-3-іл)метанолгідрохлориду (70 мг, вихід 101
%) у вигляді бежевої твердої речовини. MS (арсі) m/z = 368,5 (M+H-H₂O).
40 [00407] Етап D: Одержання (6R)-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло-
[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}] гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаену. Суміш (R)-(5-(2-(2-(3-
амінопропокси)-5-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)метанолу (50 мг,
0,130 ммоль), PS-PPh₃ (0,259 ммоль) і перхлорметану (200 мг, 1,30 ммоль) в DCM (5 мл)
45 встряхували за температури навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш
профільтрували, сконцентрували і очистили за допомогою зворотно-фазової колоночної
хроматографії, елюючи 0-60 % сумішшю ацетонітрил/H₂O з одержанням зазначеного продукту
(27,4 мг, вихід 57,5 %). MS (арсі) m/z = 368,1 (M+H).

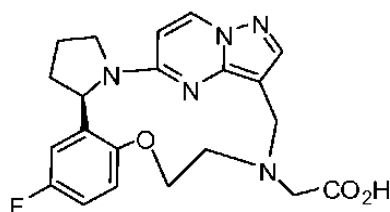
Приклад 25



(6R)-9-фторо-16-метансульфоніл-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен

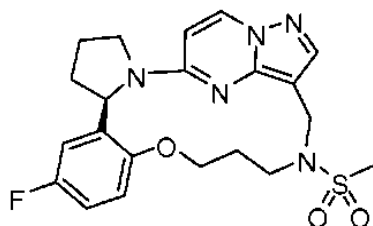
[00408] В розчин (6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло-
 5 [16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаену (приклад 21, 5 мг, 0,0141 ммоль) в DCM (0,5 мл) додали DIEA (2,46 мкл, 0,0141 ммоль), а потім - метансульфонілхлорид (1,10 мкл, 0,0141 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 1 год. перед додаванням MeOH (0,1 мл). Реакційну суміш сконцентрували і очистили за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 0-80 % сумішшю ацетонітрил/H₂O з одержанням зазначеного продукту (3,1 мг, вихід 50,8 %). MS (арсі) m/z = 432,3 (M+H).

Приклад 26



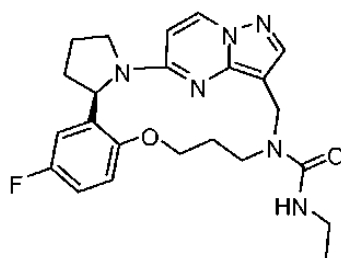
2-[(6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-
 15 1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-16-іл]оцтова кислота
 [00409] Розчин (6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло-
 [16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаену (приклад 21, 5 мг, 0,014 ммоль), 2-бромооцтової кислоти (2,9 мг, 0,021 ммоль) і NaOH (1 н, 42 мкл, 0,042 ммоль) в IPA (0,1 мл) нагрівали за 60 °C в запакованій судині протягом ночі, потім за 120 °C протягом 24 год.
 20 Після охолодження реакційну суміш напругу очистили за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 0-50 % сумішшю ацетонітрил/H₂O з одержанням зазначеного продукту (3,1 мг, вихід 53 %). MS (арсі) m/z = 412,2 (M+H).

Приклад 27



(6R)-9-фторо-17-метансульфоніл-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен
 25 [00410] Метансульфонілхлорид (1,69 мкл, 0,0218 ммоль) додали в розчин (6R)-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло [17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаену (приклад 24, 4,0 мг, 0,0109 ммоль) в DCM (0,5 мл), а потім додали DIEA (9,48 мкл, 0,0544 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі, сконцентрували і очистили за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 0-80 % сумішшю ацетонітрил/H₂O з одержанням зазначеного продукту (2,9 мг, вихід 59,8 %). MS (APCIarсі) m/z = 446,3 (M+H).

Приклад 28



(6R)-N-етил-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло
17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-17-карбоксамід

[00411]

До

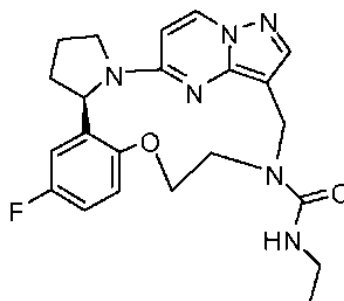
розчину

(6R)-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-

5 пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаену (приклад 24, 4 мг, 0,011 ммоль) в DCM (0,5 мл) додали ізоціанатоетан (1,5 мг, 0,022 ммоль), а потім - DIEA (1,9 мкл, 0,011 ммоль). Реакційну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом ночі, потім сконцентрували і очистили за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 0-80 % сумішшю ацетонітрил/H₂O з одержанням

10 зазначеного продукту (3,5 мг, вихід 73 %). MS (арсі) m/z = 439,1 (M+H).

Приклад 29



(6R)-N-етил-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло-
16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-16-карбоксамід

[00412]

До

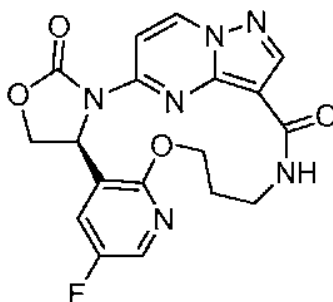
розчину

(6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-

15 пентаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаену (приклад 21, 5,5 мг, 0,016 ммоль) в DCM (0,5 мл) додали ізоціанатоетан (1,5 мг, 0,022 ммоль), а потім - DIEA (1,9 мкл, 0,011 ммоль). Після перемішування за температури навколишнього середовища протягом ночі реакційну суміш сконцентрували і очистили за допомогою зворотно-фазової колоночної хроматографії, елюючи 0-80 % сумішшю ацетонітрил/H₂O з одержанням

20 зазначеної сполуки (3,3 мг, вихід 50 %). MS (арсі) m/z = 425,4 (M+H).

Приклад 30



(6S)-9-фторо-4,13-диокса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло
25 [17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-3,18-діон

[00413]

Етап А: Одержання (S,E)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилокси)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід: до розчину (S)-2- метилпропан-2-сульфінамід (3,3 г, 27,2 ммоль) в DCM (50 мл) додали 2-(трет-бутилдиметилсилокси)ацетальдегід (4,98 г, 28,6 ммоль), а потім - безводний сульфат міді (8,69 г, 54,5 ммоль). Гетерогенну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 3 днів, а потім профільтрували через Celite®. Фільтрат сконцентрували і залишок очистили за допомогою колоночної флеш-хроматографії, елюючи 10 % EtOAc в гексанах з одержанням (S,E)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилокси) етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (5,54 г, вихід 73 %) у вигляді безколірної маслянистої рідини. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,96 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, J = 2,7 Гц), 1,11 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

[00414] Етап В: Одержання (S)-N-((S)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід: до розчину н-бутилу літію (10,8 мл, 17,3 ммоль, 1,6 М в гексанах) в толуолі (100 мл) за -78 °С по краплі додали розчин 3-бромо-5-фторо-2-метоксипіридину (3,27 г, 15,9 ммоль) в толуолі (5 мл), підтримуючи внутрішню температуру на рівні нижче -70 °С. Суміш перемішували за -78 °С протягом 1 год., потім обробили розчином (S,E)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (4,0 г, 14,4 ммоль) в толуолі (10 мл), додаючи його по краплі, підтримуючи внутрішню температуру на рівні нижче -65 °С. Після перемішування за -78 °С протягом 3 год. суміш обробили соляним розчином (100 мл) і EtOAc (100 мл) і перемішували за температури навколишнього середовища протягом 20 хв. Додали насичений розчин NaHCO₃ (50 мл) і провели розділення фаз. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 50 мл) і об'єднані органічні фази промили соляним розчином (50 мл), висушили над Na₂SO₄, профільтрували і сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колоночної флеш-хроматографії, елюючи градієнтом від 10 % EtOAc в гексанах до 20 % EtOAc в гексанах з одержанням (S)-N-((S)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,40 г, вихід 24 %) в суміші з менше полярної домішки у вигляді безколірної маслянистої рідини. MS (apci) m/z = 405,0 (M+H).

[00415] Етап С: Одержання (S)-2-аміно-2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)етанолдигідрохлориду: до розчину (S)-N-((S)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-1-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,40 г, 3,46 ммоль) в метанолі (20 мл) додали 4 н HCl/диоксан (8,65 мл, 34,6 ммоль). Розчин перемішували за температури навколишнього середовища протягом 16 год., потім сконцентрували і висушили в вакуумі з одержанням (S)-2-аміно-2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)етанолдигідрохлориду у вигляді жовтої маслянистої рідини, який застосовували без очищення, вважаючи, що вихід становить 100 %. MS (apci) m/z = 186,9 (M+H).

[00416] Етап D: Одержання (S)-4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)оксазолідин-2-ону: до розчину (S)-2-аміно-2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)етанолдигідрохлориду (897 мг, 3,46 ммоль) в KOH (10 мл, 24,2 ммоль, 2,42 М у воді) додали THF (10 мл). Суміш охолодили до 0 °С і обробили трифосгеном (1,03 г, 3,46 ммоль). Суміші дали нагрітися до температури навколишнього середовища при перемішуванні протягом 16 год., потім провели розділення між EtOAc (50 мл) і водою (50 мл) і відділили фази одну від одної. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 30 мл) і об'єднані органічні фази промили соляним розчином (20 мл), висушили над Na₂SO₄, профільтрували і сконцентрували. Залишок розтерли з Et₂O, профільтрували і висушили при зниженому тиску з одержанням (S)-4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)оксазолідин-2-ону (254 мг, вихід 35 %) у вигляді білого порошку. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,98 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,61 (Br S, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,96 (s, 3H).

[00417] Етап E: Одержання (S)-етил-5-(4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксилату: до розчину (S)-4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)оксазолідин-2-ону (254 мг, 1,20 ммоль) в DMF (10 мл) додали гідрид натрію (58 мг, 1,44 ммоль, 60% в мінеральному маслі). Суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 20 хв., потім обробили етил-5-хлоропіразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксилатом (270 мг, 1,20 ммоль) у вигляді однієї порції. Суміш перемішували протягом 48 год., потім обробили насиченим розчином NH₄Cl (30 мл) і провели екстракцію за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Об'єднані органічні фази промили за допомогою води (5 × 10 мл) і соляного розчину (10 мл), потім висушили над Na₂SO₄, профільтрували і сконцентрували. Залишок очистили за допомогою колоночної флеш-хроматографії, елюючи градієнтом від 20 % EtOAc в гексанах до 66 % EtOAc в гексанах, з одержанням (S)-етил-5-(4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксилату (311 мг, вихід 65 %) у вигляді білої піни. MS (apci) m/z = 401,9 (M+H).

[00418] Етап F: Одержання (S)-5-(1-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-гідроксиетиламіно)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбонової кислоти: до розчину (S)-етил-5-(4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло [1,5-a]піримідин-3-карбоксилату (311 мг, 0,77 ммоль) в суміші 1:1:1 MeOH:THF:H₂O (15 мл) додали моногідрат гідроксиду літію (97,6 мг, 2,32 ммоль). Суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 16 год., потім за 50 °С протягом 19 год., після чого сконцентрували до 1/3 об'єму, розбавили водою (30 мл) і підкисили до pH 4-5 за допомогою 1 н HCl. Одержаний в результаті осад зібрали фільтруванням, промили водою і Et₂O, потім висушили при зниженому тиску з одержанням (S)-5-(1-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-гідроксиетиламіно)піразоло[1,5-

а]піримідин-3-карбонової кислоти (121 мг, вихід 45 %) у вигляді білого порошку. MS (apci) m/z = 347,9 (M+H).

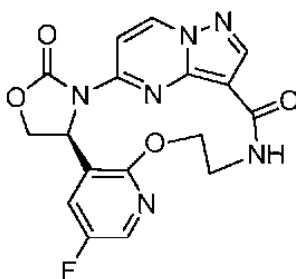
[00419] Етап G: Одержання (S)-N-(3-хлоропропіл)-5-(1-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-гідроксиетил аміно)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до суспензії (S)-5-(1-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-гідроксиетиламіно)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (50 мг, 0,14 ммоль) в DCM (2 мл) додали HOBt (44 мг, 0,29 ммоль), а потім - EDCI (83 мг, 0,43 ммоль). Гетерогенну суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 10 хв., потім обробили триетиламіном (100 мкл, 0,72 ммоль), після чого додали 3-хлоропропіламіногідрохлорид (56 мг, 0,43 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год., потім додали DMF (2 мл) і продовжили перемішування протягом 48 год. Провели розділення суміші між насиченим розчином NH_4Cl (20 мл) і EtOAc (20 мл) і розділили фази. Провели екстракцію водної фази за допомогою EtOAc (2 × 10 мл) і промили об'єднані органічні фази водою (5 × 10 мл) і соляним розчином (10 мл), потім висушили над Na_2SO_4 , профільтрували і сконцентрували з одержанням (S)-N-(3-хлоропропіл)-5-(1-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-гідроксиетил аміно)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (60 мг, вихід 99 %) у вигляді блідо-жовтої піни, яку застосовували без додаткового очищення. MS (apci) m/z = 423,0 (M+H).

[00420] Етап H: Одержання (S)-N-(3-хлоропропіл)-5-(4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до розчину (S)-N-(3-хлоропропіл)-5-(1-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-гідроксиетил аміно)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (60 мг, 0,14 ммоль) в ACN (2 мл) додали CDI (35 мг, 0,21 ммоль). Розчин перемішували за температури навколишнього середовища протягом 16 год., потім провели розділення між насиченим розчином NH_4Cl (20 мл) і EtOAc (10 мл) і розділили фази. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (2 × 10 мл) і об'єднані органічні фази промили соляним розчином (10 мл), висушили над Na_2SO_4 , профільтрували і сконцентрували. Залишок очистили із застосуванням колоночної флеш-хроматографії, проводячи елюцію 1 % MeOH/DCM з одержанням (S)-N-(3-хлоропропіл)-5-(4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (37 мг, вихід 58 %) у вигляді білої твердої речовини. MS (apci) m/z = 449,0 (M+H).

[00421] Етап I: Одержання (S)-N-(3-хлоропропіл)-5-(4-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл) піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: Суспензію (S)-N-(3-хлоропропіл)-5-(4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (37 мг, 0,08 ммоль) в 4 н HCl/диоксані (4 мл) перемішували за 85 °C протягом 17 год. і потім за температури навколишнього середовища протягом 48 год. Одержаний в результаті розчин сконцентрували до 1/2 об'єму, перенесли в запаковану пробірку, обробили за допомогою 4 н HCl/диоксану (2 мл) і перемішували за 100 °C протягом 2 год. Гетерогенну суміш сконцентрували, висушили при зниженому тиску і застосовували на наступному етапі, вважаючи, що вихід становить 100 %. MS (apci) m/z = 435,1 (M+H).

[00422] Етап J: Одержання (6S)-9-фторо-4,13-диокса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}] гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-3,18-діону: до розчину (S)-N-(3-хлоропропіл)-5-(4-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло [1,5-а] піримідин-3-карбоксаміду (35 мг, 0,08 ммоль) в DMF (3 мл) додали карбонат цезію (79 мг, 0,24 ммоль). Суміш перемішували при 65 °C протягом 30 хв., потім за температури навколишнього середовища протягом 48 год. Суміш обробили водою (30 мл) і провели екстракцію за допомогою EtOAc (3 × 10 мл). Об'єднані органічні фази промили за допомогою води (5 × 10 мл) і соляного розчину (10 мл), потім висушили над Na_2SO_4 , профільтрували і сконцентрували. Залишок очистили із застосуванням колоночної флеш-хроматографії, проводячи елюцію 2 % MeOH/DCM з одержанням зазначеної сполуки (13 мг, вихід 41 %) у вигляді аморфної білої твердої речовини. MS (apci) m/z = 399,2 (M+H).

Приклад 31



(6S)-9-фторо-4,13-диокса-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7(12),8,10,18(25),19,22-гептаен-3,17-діон

[00423] Етап А: Одержання 5-гідроксипіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонової кислоти: до розчину етил 5-гідроксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (спосіб одержання В, етап А; 2,0 г, 9,65 ммоль) в суміші 2:1 THF:MeOH (40 мл) додали моногідрат гідроксиду літію (29 мл, 29,0 ммоль, 1,0 М у воді). Розчин перемішували при нагріванні в судині зі зворотним холодильником протягом 16 год., потім остудили і сконцентрували. Залишок розчинили в воді (100 мл) і підкислили за допомогою 6 М HCl. Одержаний в результаті осад зібрали фільтруванням, промили водою і Et₂O, потім висушили при зниженому тиску з одержанням 5-гідроксипіразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (1,18 г, вихід 68 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ 8,50 (d, 2H, J = 7,7 Гц), 8,02 (s, 2H), 6,07 (d, 2H, J = 8,2 Гц).

[00424] Етап В: Одержання 5-хлоропіразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонілхлориду: до суспензії 5-гідроксипіразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (1,18 г, 6,59 ммоль) в DMF (10 мл) за 0 °C додали по краплі тионілхлорид (10 мл) протягом 5 хв. Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища, потім перемішували за 60 °C протягом 16 год. Охолоджений розчин продували N₂ протягом 20 хв., потім розбавили за допомогою 50 % EtOAc в гексанах (100 мл) і енергійно перемішували протягом 30 хв. Органічну фазу декантували, обробили Na₂CO₃ і активованим вугіллям, перемішували протягом 5 хв., потім профільтрували через Celite® і сконцентрували. Залишок розчинили в толуолі (100 мл), обробили активованим вугіллям і профільтрували через Celite® ще раз. Фільтрат сконцентрували і висушили при зниженому тиску з одержанням 5-хлоропіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонілхлориду (800 мг, вихід 56 %) у вигляді твердої речовини кремового кольору. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,70 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,16 (m, 1H).

[00425] Етап С: Одержання 5-хлоро-N-(2-хлороетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до суспензії 5-хлоропіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонілхлориду (284 мг, 1,31 ммоль) в DCM (10 мл) додали DIEA (1,14 мл, 6,57 ммоль). Розчин охолодили до 0 °C, потім обробили 2-хлороетиламіну гідрохлоридом (183 мг, 1,58 ммоль) і перемішували протягом 1 год. Провели розділення суміші між водою (30 мл) і DCM (30 мл) і розділили фази. Провели екстракцію водної фази за допомогою DCM (2 × 20 мл) і промили об'єднані органічні фази соляним розчином (20 мл), висушили над Na₂SO₄, профільтрували і сконцентрували з одержанням 5-хлоро-N-(2-хлороетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (290 мг, вихід 85 %) у вигляді бежевої твердої речовини. MS (apci) m/z = 258,9 (M+H).

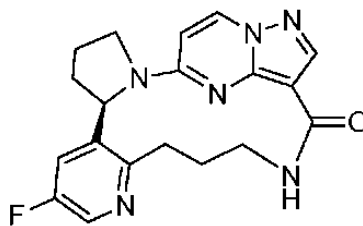
[00426] Етап D: Одержання (S)-N-(2-хлороетил)-5-(4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до розчину (S)-4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)оксазолідин-2-ону (одержаного як описано в прикладі 30; 50 мг, 0,236 ммоль) в DMF (1 мл) додали гідрид натрію (11 мг, 0,28 ммоль, 60 % в мінеральному маслі). Суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 20 хв., потім обробили 5-хлоро-N-(2-хлороетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідом (61 мг, 0,236 ммоль). Суміш перемішували протягом 16 год., потім обробили насиченим розчином NH₄Cl (10 мл) і водою (20 мл). Одержаний в результаті осад зібрали фільтруванням, промили водою і Et₂O, потім висушили при зниженому тиску з одержанням (S)-N-(2-хлороетил)-5-(4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (83 мг, вихід 81 %) у вигляді бежевої твердої речовини. MS (apci) m/z = 434,9 (M+H).

[00427] Етап Е: Одержання (S)-N-(2-хлороетил)-5-(4-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: Суспензію (S)-N-(2-хлороетил)-5-(4-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (80 мг, 0,18 ммоль) в 5-6 н HCl/IPA (2,5 мл) нагрівали до 90 °C в запакованій пробірці протягом 1,5 год. Охолоджену суміш профільтрували, а фільтрат сконцентрували. Залишок двічі сконцентрували з Et₂O і висушили при зниженому тиску з одержанням (S)-N-(2-хлороетил)-5-(4-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксаміду (63 мг, вихід 82 %) у вигляді бежевої твердої речовини. MS (APClapci) m/z = 421,0 (M+H).

[00428] Етап F: Одержання (6S)-9-фторо-4,13-диокса-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7(12),8,10,18(25),19,22-гептаен-3,17-діону: Одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 30, етап J, застосовуючи (S)-N-(2-хлороетил)-5-(4-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксамід замість (S)-N-(3-хлоропропіл)-5-(4-(5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-2-оксооксазолідин-3-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, 3

одержанням зазначеної сполуки (14 мг, вихід 24%) у вигляді білої твердої речовини. MS (арсі) $m/z = 385,1$ (M+H).

Приклад 32



5 (6R)-9-фторо-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-он

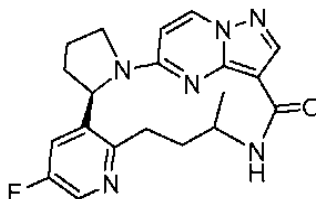
[00429] Етап А: Одержання (R)-етил 5-(2-(2-(3-((трет-бутоксикарбонил)аміно)проп-1-ін-1-іл)-5-фторопіридин-3-іл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до розчину (R)-етил 5-(2-(2-хлоро-5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (приклад 12, етап С; 153 мг, 0,392 ммоль) в DMF (2 мл) додали трет-бутилпроп-2-інілкарбамат (122 мг, 0,785 ммоль), йодид міді (I) (11 мг, 0,0578 ммоль), трифенілфосфін (82,4 мг, 0,314 ммоль), ди-трифенілфосфін паладію (II) хлорид (116 мг, 0,165 ммоль) і діізопропіламін (99,3 мг, 0,981 ммоль). Реакційну суміш запакували і нагрівали до 95 °С протягом 8 год., потім охолодили до температури навколишнього середовища і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 33 % EtOAc в гексанах з одержанням кінцевого продукту в суміші з Ph₃P (160 мг, вихід 80,2 %). MS (арсі) $m/z = 508,9$ (M+H).

[00430] Етап В: Одержання (R)-етил -5-(2-(2-(3-амінопропіл)-5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до розчину (R)-етил 5-(2-(2-(3-трет-бутоксикарбоніламіно)проп-1-ін-1-іл)-5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (160 мг, 0,315 ммоль) в MeOH (10 мл) додали дигідроксипаладій (101 мг, 0,144 ммоль). Реакційну суміш перемішували при продувці воднем протягом 6 год., потім профільтрували через вкладиш Celite® і промили за допомогою MeOH (30 мл). Фільтрат сконцентрували і одержаний в результаті залишок обробили за допомогою 4 М HCl в диоксані (3 мл). Після перемішування протягом 30 хв. розчин сконцентрували з одержанням продукту у вигляді солі HCl (140 мг, вихід 108 %). MS (арсі) $m/z = 413,0$ (M+H).

[00431] Етап С: Одержання (R)-5-(2-(2-(3-амінопропіл)-5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти: до розчину (R)-етил5-(2-(2-(3-амінопропіл)-5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату гідрохлориду (160 мг, 0,356 ммоль) в THF/MeOH (2 мл/1 мл) додали гідроксид літію (1,1 мл, 2,20 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 5 год., потім сконцентрували при зниженому тиску. Додали воду (10 мл) і промили суміш за допомогою Et₂O (2 × 5 мл), потім нейтралізували із застосуванням HCl (1 М) до pH = 4. Провели екстракцію водного розчину за допомогою DCM (2 × 10 мл). Органічний екстракт висушили за допомогою Na₂SO₄, профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного необхідного продукту (16,0 мг, вихід 11,7 %). MS (арсі) $m/z = 385,0$ (M+H).

[00432] Етап D: Одержання (6R)-9-фторо-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-ону: до розчину (R)-5-(2-(2-(3-амінопропіл)-5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (16 мг, 0,042 ммоль) в DMF (5 мл) додали HATU (63 мг, 0,17 ммоль) і N-етил -N-ізопропілпропан-2-амін (22 мг, 0,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год., потім сконцентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 100 % EtOAc з одержанням зазначеної сполуки (6,0 мг, вихід 39 %). MS (арсі) $m/z = 367,3$ (M+H).

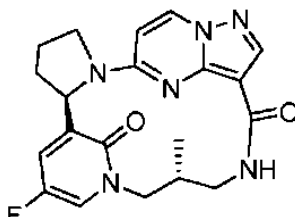
Приклад 33



(6R)-9-фторо-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-он

[00433] Одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 37, замінивши трет-бутил 2-метилбут-3-ін-2-іл-карбамат на трет-бутилбут-3-ін-2-іл-карбамат на етапі В з одержанням зазначеної сполуки у вигляді суміші діастереомерів 1:1. MS (apci) m/z = 381,2 (M+H).

Приклад 34



(6R,13R)-9-фторо-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло
[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-діон

[00434] Етап А: Одержання (R)-метил 5-(2-(5-фторо-2-гідроксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до суспензії (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (спосіб одержання В; 5,01 г, 14,0 ммоль) в MeOH (150 мл) по краплі додали TMSCHN₂ (8,41 мл, 16,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв., а потім реакцію зупинили за допомогою 1 мл оцтової кислоти. Видалили розчинник при зниженому тиску і висушили залишок в умовах глибокого вакууму з одержанням неочищеного метилового складного ефіру. до неочищеному метиловому складному ефіру додали 4 н HCl в диоксані (100 мл), потім реакційну суміш запакували і нагрівали до 90 °C протягом 2 год. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску і залишок розчинили в DCM (100 мл) і промили насиченим розчином NaHCO₃ (40 мл). Органічну фазу висушили над Na₂SO₄, профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного необхідного продукту (4,67 мг, вихід 93,2 %). MS (APCIapci) m/z = 357,9 (M+H).

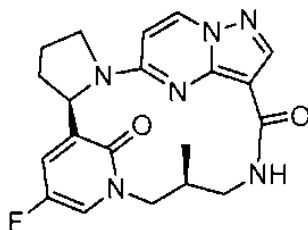
[00435] Етап В: Одержання метил 5-((R)-2-(1-((S)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-2-метилпропіл)-5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до розчину (R)-метил 5-(2-(5-фторо-2-гідроксипіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (202 мг, 0,565 ммоль) в DMF (5 мл) додали гідрид літію (22,5 мг, 2,83 ммоль) і (R)-2-(3-бромо-2-метилпропіл)ізоіндолін-1,3-діон (одержаний відповідно до способу, описаного в публікації Euro. J. Med. Chem. 2000, 147-156) (239 мг, 0,848 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. за 70 °C, а потім охолодили до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавили за допомогою EtOAc (20 мл) і промили водою (2 × 10 мл). Органічну фазу висушили за допомогою Na₂SO₄, профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 66 % EtOAc в гексанах з одержанням продукту (110 мг, вихід 34,8 %). MS (apci) m/z = 559,0 (M+H).

[00436] Етап С: Одержання метил 5-((R)-2-(1-((R)-3-аміно-2-метилпропіл)-5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до розчину метил 5-((R)-2-(1-((S)-3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)-2-метилпропіл)-5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (110 мг, 0,197 ммоль) в MeOH/THF (3 мл/3 мл) додали гідразин (31,6 мг, 0,985 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 14 год. за 50 °C. Після охолодження реакційну суміш сконцентрували і одержаний залишок розбавили за допомогою EtOAc (20 мл) і промили насиченим водним розчином NaHCO₃ (5 мл), водою (2 × 5 мл) і соляним розчином (5 мл). Органічну фазу висушили за допомогою Na₂SO₄, профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску. Залишок очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію сумішшю EtOAc/MeOH/NH₄OH у співвідношенні 10:1:0,1 з одержанням необхідного продукту (65 мг, вихід 77%). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

[00437] Етап D: Одержання (6R,13R)-9-фторо-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}] пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-діону: до розчину метил 5-((R)-2-(1-((R)-3-аміно-2-метилпропіл)-5-фторо-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (65 мг, 0,15 ммоль) в THF/MeOH (6 мл/2 мл) додали гідроксид літію (455 мкл, 0,91 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 70 °C протягом 3 год., потім реакцію зупинили за допомогою соляної кислоти (910 мкл, 0,91 ммоль). Розчинник видалили при зниженому тиску і осад висушили під високим вакуумом. До одержаного в результаті неочищеного залишку додали DMF (10 мл), NATU (115 мг, 0,30 ммоль) і N-етил -N-ізопропілпропан-2-амін (78 мг, 0,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год., потім видалили розчинник при пониженому тиску. Залишок очистили із застосуванням

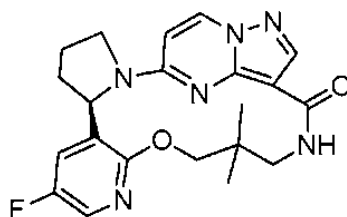
колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 10 % MeOH/EtOAc з одержанням зазначеного продукту (6,0 мг, вихід 10 %). MS (apci) m/z = 397,3 (M+H).

Приклад 35



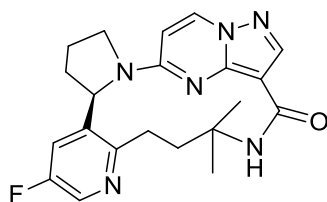
- 5 (6R,13S)-9-фторо-13-метил-2,11,15,19,20,23-
гексаазапентацикло[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-діон
[00438] Одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 34, взявши (S)-2-(3-бромо-
2-метилпропіл)ізоіндолін-1,3-діон (одержаний у відповідності до способу, описаного в публікації
Euro. J. Med. Chem. 2000, 147-156) замість (R)-2-(3-бромо-2- метилпропіл)ізоіндолін-1,3-діону на
10 етапі В. MS (apci) m/z = 397,3 (M+H).

Приклад 36



- 15 (6R)-9-фторо-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-
гексаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаен-18-он
[00439] Одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 3, взявши 3-аміно-2,2-
диметилпропан-1-ол замість 3-амінопропан-1-олу на етапі А. MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

Приклад 37



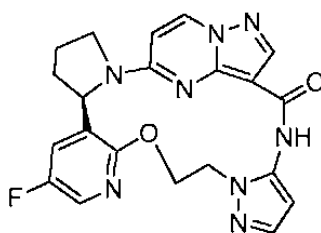
- 20 (6R)-9-фторо-15,15-диметил-2,11,16,20,21,24-
гексаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-он
[00440] Етап А: Одержання (R)-метил 5-(2-(5-фторо-2-(трифторометил-
сульфоніокси)піридин-3-іл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до розчину
(R)-метил 5-(2-(5-фторо-2-гідроксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-
25 карбоксилату (одержаного відповідно до способу, описаного в прикладі 34, етап А; 2,31 г, 6,46
ммоль) в DMF (20 мл) додали 1,1,1-трифторо-N-феніл-N-(трифторометил-
сульфоніл)метансульфонамід (2,54 г, 7,11 ммоль) і триетил амін (0,785 г, 7,76 ммоль).
Реакційну суміш перемішували протягом 18 год. Розчинник видалили при зниженому тиску і
залишок очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію
30 33 % EtOAc в гексанах з одержанням необхідного продукту (2,36 г, вихід 74,6 %). MS (apci) m/z =
490,0 (M+H).

- [00441] Етап В: Одержання (R)- метил 5-(2-(2-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-
метилбутил)-5-фторопіридин-3-іл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату. До
розчину (R)-метил 5-(2-(5-фторо-2-(трифторометил-сульфоніокси)піридин-3-іл)піролідін-1-
35 іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату (503 мг, 1,03 ммоль) в DMF (2 мл) додали трет-
бутил 2-метилбут-3-ін-2-іл-карбамат (377 мг, 2,06 ммоль), йодид міді (I) (39,1 мг, 0,206 ммоль),
ди-трифенілфосфін паладію (II) хлорид (144 мг, 0,206 ммоль), диізопропіламін (260 мг, 2,57
ммоль). Реакційну суміш запакували і нагрівали за 65 °C протягом 8 год. Розчинник видаляли в
атмосфері зниженого тиску. Залишок очистили із застосуванням колоночної хроматографії на
силікагелі, проводячи елюцію 66 % EtOAc в гексанах з одержанням (R)-метил 5-(2-(2-(3-(трет-
40 бутоксикарбоніламіно)-3-метилбут-1-инил)-5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-
а]піримідин-3-карбоксилату в суміші з Ph₃P, який одразу ж гідрогенізували за допомогою
дигідроксипаладію на вугіллі (200 мг, 0,285 ммоль) в MeOH (20 мл) при продувці H₂ протягом 15

год. Після фільтрування через вкладиш Celite® і промивки за допомогою MeOH фільтрат сконцентрували при зниженому тиску і очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 66 % EtOAc в гексанах з одержанням продукту (166 мг, вихід 30,7 %). MS (apci) m/z = 527,1 (M+H).

- 5 [00442] Етап С: Одержання (6R)-9-фторо-15,15-диметил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}] пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-ону: до розчину (R)-метил 5-(2-(2-(3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-метилбутил)-5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (166 мг, 0,315 ммоль) в THF/MeOH (3 мл/1 мл) додали гідроксид літію (946 мкл, 1,89 ммоль). Реакційну судину запакували і нагрівали за 70 °C протягом 3 год. Потім реакційну суміш висушили при зниженому тиску і додали HCl (4 мл, 4 М в діоксані). Реакційну суміш перемішували протягом однієї години, потім видалили розчинник і залишок висушили в умовах глибокого вакууму протягом двох годин. Потім до залишку додали DMF (8 мл), HOBT-H₂O (96,5 мг, 0,630 ммоль), EDCI (121 мг, 0,630 ммоль) і триетил амін (159 мг, 1,58 ммоль). Реакційну суміш перемішували за 45 °C протягом 18 год.,
- 10
- 15 потім сконцентрували в вакуумі. Залишок очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 5 % MeOH/DCM з одержанням зазначеної сполуки (60,0 мг, вихід 48,3 %). MS (APCIapci) m/z = 395,1 (M+H).

Приклад 38



- 20 (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,16,17,21,25,26,29-октаазагексацикло[21,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{16,20},0^{26,30}]триаконта-1(29),7,9,11,17,19,23(30),24,27-нонаен-22-он

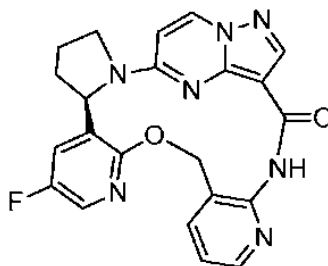
- [00443] Етап А: Одержання 1-(2-(трет-бутил-дифенілсилілокси)етил)-1H-піразол-5-аміну: до суспензії 2-(5-аміно-1H-піразол-1-іл)етанолу (2,07 г, 16,0 ммоль) і 1H-імідазолу (5,43 г, 79,8 ммоль) в DMF (10 мл) по краплі додали трет-бутил-хлоридифенілсилан (4,96 мл, 19,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 год. Розчинник видалили при зниженому тиску і залишок розвели в DCM (40 мл). Органічну фазу промили за допомогою 1 н HCl (10 мл), води (10 мл) і соляного розчину (10 мл), потім сконцентрували з одержанням неочищеного необхідного продукту (5,62 г, вихід 96,4 %), який застосовували на наступному етапі без
- 25
- 30 очистки.

- [00444] Етап В: Одержання (R)-N-(1-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)-1H-піразол-5-іл)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до суспензії (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (220 мг, 0,616 ммоль) в DMF (5 мл) по краплі додали 2,4,6-трихлоробензоїлхлорид (106 мкл, 0,677 ммоль) і триетил амін (81,0 мг, 0,800 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. і додали в реакційну суміш 1-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)-1H-піразол-5-амін (338 мг, 0,923 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C протягом 3 год, а потім охолодили до температури навколишнього середовища. Розчинник видалили при зниженому тиску, і залишок очистили із застосуванням колоночної
- 35
- 40 хроматографії на силікагелі з одержанням необхідного продукту (201 мг, вихід 46,3 %). MS (apci) m/z = 705,1 (M+H).

- [00445] Етап С: Одержання (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,16,17,21,25,26,29-октаазагексацикло[21,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{16,20},0^{26,30}]триаконту-1(29),7,9,11,17,19,23(30),24,27-нонаен-22-ону: Суспензію (R)-N-(1-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)-1H-піразол-5-іл)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (201 мг, 0,285 ммоль) в 4 М HCl в діоксані (6 мл) запакували і нагрівали до 100 °C протягом чотирьох годин. Реакційну суміш охолодили до температури навколишнього середовища і сконцентрували при пониженому тиску. Залишок розвели за допомогою DCM (20 мл) і промили насиченим розчином NaHCO₃ (5 мл), водою (5 мл) і соляним розчином (5 мл). Органічну фазу сконцентрували з одержанням
- 45
- 50 неочищеного (R)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-5-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, до якого додали THF (20 мл), DEAD (53,9 мкл, 0,342 ммоль) і трифенілфосфін (89,8 мг, 0,342 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 г, потім сконцентрували в вакуумі. Залишок очистили із застосуванням колоночної

хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 10 % MeOH/DCM з одержанням зазначеного продукту (1,8 мг, вихід 1,5 %). MS (apci) m/z = 435,3 (M+H).

Приклад 39



5 (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,19,21,25,26,29-гептаазагексацикло

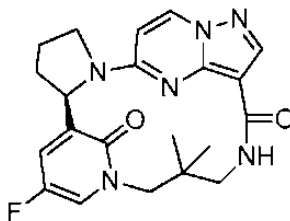
[21,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{15,20},0^{26,30}]триаконта-1(29),7,9,11,15(20),16,18,23(30),24,27-декаен-22-он

[00446] Етап А: Одержання 3-((трет-бутил-дифенілсилілокси)метил)піридин-2-аміну: до суспензії (2-амінопіридин-3-іл)метанолу (2,19 г, 17,6 ммоль) і 1Н-імідазолу (6,00 г, 88,2 ммоль) в DMF (10 мл) по краплі додали трет-бутилхлоридифенілсилан (5,49 мл, 21,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 год. Розчинник видалили при зниженому тиску і залишок розвели в DCM (4,0 мл). Органічну фазу промили за допомогою 1 н HCl (10 мл), води (10 мл) і соляного розчину (10 мл), а потім сконцентрували з одержанням неочищеного продукту (6,03 г, вихід 94,3 %). MS (apci) m/z = 363,1 (M+H).

[00447] Етап В: Одержання (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,19,21,25,26,29-гептаазагексацикло [21,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{15,20},0^{26,30}]триаконта-1(29),7,9,11,15(20),16,18,23(30),24,27-декаен-22-ону: до суспензії (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (303 мг, 0,848 ммоль) в DMF (5 мл) додали триетил амін (103 мг, 1,02 ммоль), після чого по краплі додали 2,4,6-трихлоробензоїлхлорид (227 мг, 0,933 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом двох годин. Додали 3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)піридин-2-амін (369 мг, 1,02 ммоль) і нагрівали реакційну суміш до 60 °C протягом 5 год. Розчинник видалили при зниженому тиску і залишок очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 10 % MeOH/DCM з одержанням

(R)-N-(3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)піридин-2-іл)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, до якого додали THF (5 мл) і TBAF (848 мкл, 0,848 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом однієї години, потім реакцію зупинили за допомогою насиченого розчину NH₄Cl (1 мл), після чого сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)-N-(3-(гідрокси метил)піридин-2-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, до якого додали HCl (4 М в диоксані, 5 мл). Реакційну суміш запакували і нагрівали до 100 °C протягом чотирьох годин. Реакційну суміш охолодили до температури навколишнього середовища і сконцентрували при пониженому тиску. Залишок розвели за допомогою DCM (20 мл) і промили органічну фазу насиченим розчином NaHCO₃ (5 мл), водою (5 мл) і соляним розчином (5 мл). Органічну фазу сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного (R)-N-(3-(хлорметил)піридин-2-іл)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, до якого додали DMF (10 мл) і Cs₂CO₃ (276 мг, 0,848 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C протягом 4 год., потім охолодили до температури навколишнього середовища і сконцентрували при пониженому тиску. Залишок очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 10 % MeOH/DCM з одержанням зазначеного продукту (8,0 мг, вихід 2,2 %). MS (apci) m/z = 432,3 (M+H).

Приклад 40



(6R)-9-фторо-13,13-диметил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]пентаоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-діон

[00448] Етап А: Одержання 3-бromo-2,2-диметилпропан-1-амін гідроброміду: Суміш 2-(3-бromo-2,2-диметилпропіл)ізоіндолін-1,3-діону (1,00 г, 3,38 ммоль) в 48 % водному розчині HBr

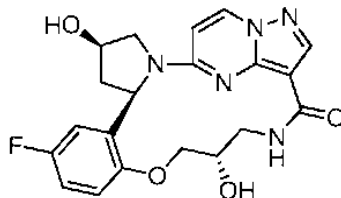
(10 мл) нагрівали в судині зі зворотним холодильником протягом 18 год. Реакційну суміш охолодили до температури навколишнього середовища і відфільтрували утворений осад твердої речовини. Фільтрат сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, до якого додали толуол (3x) з утворенням азеотропної суміші, а потім - ацетонітрил

до формування твердого осаду. Неочищений матеріал розтерли з dietyловим ефіром і висушили при зниженому тиску з одержанням 3-бромо-2,2-диметилпропан-1-амінгідроброміду (0,816 г, 3,07 ммоль, вихід 91,0 %) (підтверджено ¹H-ЯМР і rosarсі-MS). Виділений продукт застосовували безпосередньо, без додаткового очищення.

[00449] Етап В: Одержання (R)-N-(3-бромо-2,2-диметилпропіл)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксипіридин-3-іл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до розчину (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (спосіб одержання В; 150 мг, 0,420 ммоль), EDCI (88,5 мг, 0,462 ммоль) і НОВТ-Н₂O (70,7 мг, 0,462 ммоль) в DMF (10 мл) додали 3-бромо-2,2-диметилпропан-1-амінгідробромід (124 мг, 0,504 ммоль), а потім - триетил амін (55,2 мг, 0,546 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 год. Розчинник видалили при зниженому тиску і залишок очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 50 % EtOAc в гексанах з одержанням (R)-N-(3-бромо-2,2-диметилпропіл)-5-(2-(5-фторо-2-метоксипіридин-3-іл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (180 мг), до якого додали HCl (5 мл, 4 М в диоксані). Реакційну суміш запакували і нагрівали до 90 °C протягом 2 год. Розчинник видалили при зниженому тиску і залишок очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 20 % гексанами/EtOAc з одержанням необхідного продукту (130 мг, вихід 63 %).

[00450] Етап С: Одержання (6R)-9-фторо-13,13-диметил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15,5,2,1^{7,11},0^{2,6},0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаен-16,25-діону: до розчину (R)-N-(3-бромо-2,2-диметилпропіл)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксипіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (30 мг, 0,061 ммоль) в THF (5 мл) по краплі додали 2-метилпропан-2-олат калію (153 мкл, 0,15 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за 50 °C протягом двох годин. Розчинник видалили при зниженому тиску, і залишок очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 10 % MeOH/DCM з одержанням зазначеного продукту (15 мг, вихід 60 %). MS (apci) m/z = 411,0 (M+H).

Приклад 41



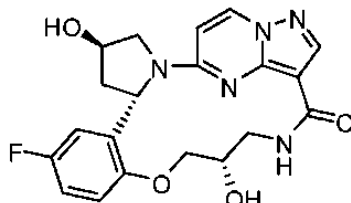
(4R,6R,15S)-9-фторо-4,15-дигідрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-он

[00451] Етап А: Одержання N-((S)-3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до суспензії (R)-5-(2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбонової кислоти (спосіб одержання D; 0,0339 г, 0,0946 ммоль) і HATU (0,0540 г, 0,142 ммоль) в DMF (0,5 мл) за 0 °C додали (S)-1-аміно-3-хлоропропан-2-ол-гідрохлорид (приклад 19, етап А; 0,0155 г, 0,142 ммоль; одержаний відповідно до способу, описаного в публікації Org. Process Res. Dev. 2003, vol. 7, p. 533) і N,N-диізопропілетил амін (0,0494 мл, 0,284 ммоль). Одержану в результаті суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розвели за допомогою EtOAc (10 мл), промили соляним розчином, висушили над MgSO₄, профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 0-20 % MeOH/DCM з одержанням N-((S)-3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів, 0,0407 г, вихід 82,2 %, чистота 86 %). LC/MS (ES+apci) m/z = 448,1 (M-H).

[00452] Етап В: Одержання (4R,6R,15S)-9-фторо-4,15-дигідрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-ону: Суміш N-((S)-3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-((R)-2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (0,0407 г, 0,0778 ммоль) і Cs₂CO₃ (0,127 г, 0,389 ммоль) в DMF (3,6 мл) нагрівали за 85 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолодили до

температури навколишнього середовища і профільтрували. Фільтрат сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 0-20 % MeOH/EtOAc з одержанням неочищеного продукту. Неочищений матеріал очистили із застосуванням хіральної колоночної хроматографії (колонка Chiral Tech OD-H, 20 % EtOH в гексанах). Виділення матеріалу, що має час утримання приблизно 21,8 хв., дозволило одержати зазначену сполуку (0,0052 г, вихід 16,2 %). Стереохімія зазначеного в заголовку сполука була підтверджена за допомогою експерименту ^1H -ЯМР NOE. LC/MS (ES+apci) m/z = 414,1 (M+H).

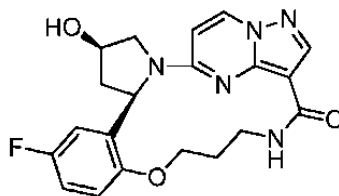
Приклад 41-В



(4R,6S,15S)-9-фторо-4,15-дигідрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоса-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-он

[00453] Зазначену в заголовку сполуку виділяли при хіральному розділенні, описаному в прикладі 41, з фракцій, що мали час утримання приблизно 30,6 хв., з одержанням 5,4 мг (вихід 16,8 %) сполуки, яка, можливо, було виділена сумісно з енантіомером і/або одним або декількома більше діастереомерами. Стереохімія зазначеної в заголовку сполуки була підтверджена за допомогою експерименту ^1H -ЯМР NOE, LC/MS (ES+apci) m/z = 414,1 (M+H).

Приклад 42

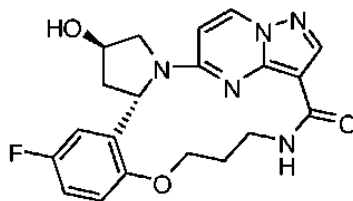


(4R,6R)-9-фторо-4-гідрокси-13-окса-2,17,21,22,25-

пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоса-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-он

[00454] Зазначену в заголовку сполуку одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 41, взявши 3-хлоропропан-1-амінгідрохлорид замість (S)-1-аміно-3-хлоропропан-2-ол-гідрохлориду на етапі А: 13,8 мг (вихід 16 %; колонка Chiral Tech OD-H, 20 % EtOH в гексанах, час утримання приблизно 17,2 хв.) Стереохімія зазначеної в заголовку сполуки була підтверджена за допомогою експерименту ^1H -ЯМР NOE. LC/MS (ES+apci) m/z = 398,1 (M+H).

Приклад 42-В

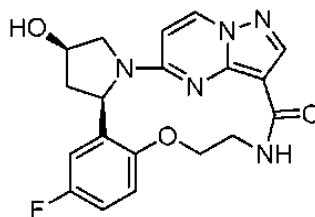


(4R,6S)-9-фторо-4-гідрокси-13-окса-2,17,21,22,25-

пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоса-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-он

[00455] Зазначену в заголовку сполуку одержували при хіральному розділенні, описаному в прикладі 42, відбираючи фракції, що мали час утримання приблизно 26,2 хв. (21,1 мг, вихід 24,5 %), сполука, можливо, була виділена сумісно з енантіомером і/або одним або більше діастереомерами. Стереохімія зазначеної в заголовку сполуки була підтверджена за допомогою експерименту ^1H -ЯМР NOE. LC/MS (ES+apci) m/z = 398,1 (M+H).

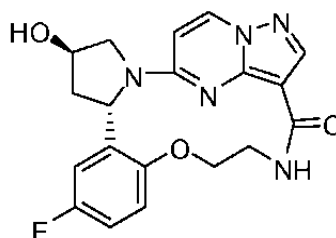
Приклад 43



(4R,6R)-9-фторо-4-гідрокси-13-окса-2,16,20,21,24-
пентаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-он

[00456] Зазначену в заголовку сполуку одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 41, взявши 2-хлороетил аміну гідрохлорид замість (S)-1-аміно-3-хлоропропан-2-олгідрохлориду на етап iA. Зазначену в заголовку сполуку очистили на колонці Chiral Tech OJ-H, 20 % EtOH в гексанах, відбираючи фракції з часом утримування приблизно 15,7 хв. (10,7 мг, вихід 14,2 %). Стереохімія зазначеної в заголовку сполуки була підтверджена за допомогою експерименту ¹H-ЯМР NOE. LC/MS (ES+apci) m/z = 384,1 (M+H).

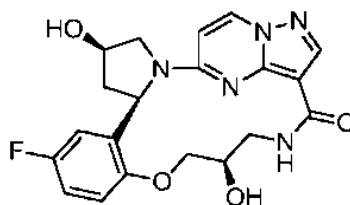
Приклад 43-B



(4R,6S)-9-фторо-4-гідрокси-13-окса-2,16,20,21,24-
пентаазапентацикло[16,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаен-17-он

[00457] Зазначену в заголовку сполуку виділяли при хіральному розділенні, описаному в прикладі 43, відбираючи фракції, що мали час утримання приблизно 21,3 хв. (15,9 мг, вихід 21,1 %), сполука, можливо, була виділена спільно з енантіомером і/або одним або більше діастереомерами. Стереохімія зазначеної в заголовку сполуки була підтверджена за допомогою експерименту ¹H-ЯМР NOE, LC/MS (ES+apci) m/z = 384,1 (M+H).

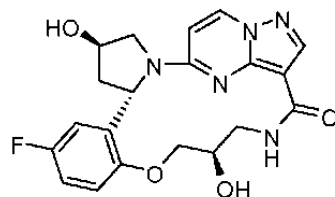
Приклад 44



(4R,6R,15R)-9-фторо-4,15-дигідрокси-13-окса-2,17,21,22,25-
пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-он

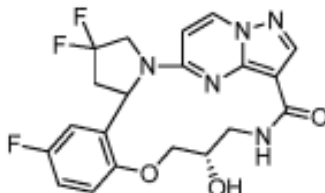
[00458] Зазначену в заголовку сполуку одержували відповідно до способу, описаного в прикладі 41, взявши (R)-1-аміно-3-хлоропропан-2-ол гідрохлорид (одержаний у відповідності до способу, описаного в прикладі 19, етап A, із застосуванням (R)-2-(хлорметил)оксирану) замість (S)-1-аміно-3-хлоропропан-2-олгідрохлориду на етапі A. Неочищений матеріал очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію від CH₂Cl₂ до NH₄OH:MeOH:CH₂Cl₂ (0,5:5:95) (4 прогони). Фракції, що містили сполуку, що елювалась раніше всіх, зібрали з одержанням 12 мг (вихід 10,9 %) необхідного матеріалу. Стереохімія зазначеної в заголовку сполуки була підтверджена за допомогою експерименту ¹H-ЯМР NOE. LC/MS (ES+apci) m/z = 414,0 (M+H).

Приклад 44-B



(4R,6S,15R)-9-фторо-4,15-дигідрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-он
[00459] Зазначену в заголовку сполуку виділяли під час очищення, описаного в прикладі 44. Фракції, що містили сполуку, що елюювалась на більш пізньому етапі, зібрали з одержанням 15
5 мг (вихід 13,6 %) зазначеної в заголовку сполуки, яка, можливо, була виділена сумісно з енантіомером і/або одним або більше діастереомерами. Стереохімія зазначеної в заголовку сполуки була підтверджена за допомогою експерименту ¹H-ЯМР NOE, LC/MS (ES+apci) m/z = 414,1 (M+H).

Приклад 45



10 Діастереомер 1 і діастереомер 2 (15S)-4,4,9-трифторо-15-гідрокси-13-окса-2,17,21,22, 25-пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-ону

[00460] Етап А: Одержання (R)-5-(5-фторо-2-метоксифеніл) піролідін-3-ол-гідрохлориду: до розчину (R)-трет-бутил 4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(5-фторо-2-метоксифеніл) піролідін-1-карбоксилату (1,01 г, 2,37 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) за 0 °C додали 4 М HCl в диоксані (5,93 мл, 23,7 ммоль). Одержану в результаті суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 8 год. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який розтерли з диетиловим ефіром. Одержані в результаті тверді речовини відфільтрували і висушили при зниженому тиску з одержанням (R)-5-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін-3-ол-гідрохлориду (0,577 г, 2,33 ммоль, вихід 98,2 %). MS (APCIapci) m/z = 212,0 (M+H).

[00461] Етап В: Одержання (R)-етил 5-(2-(5-фторо-2-метоксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-карбоксилату: до суспензії етил-5-гідроксипіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,541 г, 2,61 ммоль) і BOP-реагенту (1,57 г, 3,56 ммоль) в DMF/CH₂Cl₂ (3 мл/3 мл) за 0 °C додали (R)-5-(5-фторо-2-метоксифеніл) піролідін-3-ол-гідрохлорид (0,588 г, 2,37 ммоль), а потім - DIEA (1,66 мл, 9,50 ммоль). Одержану в результаті суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який ще раз розбавили за допомогою EtOAc (30 мл). Органічну фазу промили за допомогою насиченого водного розчину NaHCO₃, потім - соляного розчину, висушили над MgSO₄, профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від CH₂Cl₂ до 5 % MeOH в CH₂Cl₂ з одержанням (R)-етил 5-(2-(5-фторо-2-метоксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,735 г, 1,84 ммоль, вихід 77,3 %). LC/MS (ES+apci) m/z = 401,1 (M+H).

[00462] Етап С: Одержання етил 5-(2-(5-фторо-2-метоксифеніл)-4-оксопіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до суспензії Десс-Мартин періодинану (0,233 г, 0,549 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,2 мл) за 0 °C додали розчин (R)-етил 5-(2-(5-фторо-2-метоксифеніл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,200 г, 0,499 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл). Одержану в результаті суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш охолодили до 0 °C і зупинили реакцію насиченим водним розчином NaHCO₃ (5 мл), що містив Na₂S₂O₃ (0,608 г, 3,85 ммоль). Одержану в результаті суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 10 хв. Органічну фазу відділили, промили насиченим водним розчином NaHCO₃ (10
45 мл), потім - соляним розчином (10 мл), висушили над MgSO₄, профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням етил-5-(2-(5-фторо-2-метоксифеніл)-4-оксопіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,164 г, вихід 82,4 %). LC/MS (ES+apci) m/z = 399,1 (M+H).

[00463] Етап D: Одержання етил-5-(4,4-дифторо-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату: до розчину етил-5-(2-(5-фторо-2-метоксифеніл)-4-оксопіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,162 г, 0,407 ммоль) в CH₂Cl₂ (3
50 мл) додали розчин трифториду біс-(2-метоксиетил)аміносірки (0,134 мл, 0,691 ммоль), а потім - EtOH (0,00475 мл, 0,0813 ммоль). Одержану в результаті суміш перемішували за температури навколишнього середовища протягом 18 год. Реакційну суміш вилили в насичений водний

розчин NaHCO_3 (6 мл) і провели екстракцію за допомогою CH_2Cl_2 (2×10 мл). Об'єднані органічні фази висушили над MgSO_4 , профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очистили із застосуванням колоночної хроматографії на силікагелі, проводячи елюцію 0-50 % EtOAc /гексанами з одержанням етил-5-(4,4-дифторо-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,126 г, вихід 65,6 %). MS (apci) $m/z = 420,9$ (M+H).

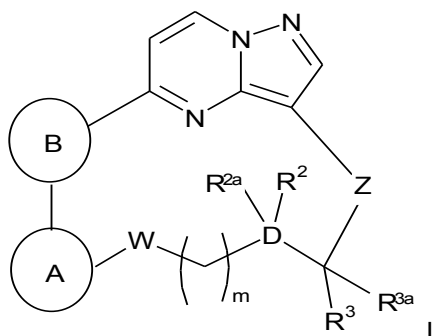
[00464] Етап E: Одержання 5-(4,4-дифторо-2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти: до розчину етил-5-(4,4-дифторо-2-(5-фторо-2-метоксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату (0,126 г, 0,267 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,3 мл) за 0°C додали 1 М BBr_3 в CH_2Cl_2 (1,50 мл, 1,50 ммоль). Одержану в результаті суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розвели за допомогою CH_2Cl_2 (5 мл) і вилили в суміш льоду і насиченого водного розчину NaHCO_3 (3 мл). Потім водну фазу підкислили приблизно до pH3 за допомогою 1 н водного розчину HCl . Провели екстракцію водної фази за допомогою CH_2Cl_2 (3×10 мл). Об'єднані органічні фази висушили над MgSO_4 , профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням суміші етил-5-(4,4-дифторо-2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилату і 5-(4,4-дифторо-2-(5-фторо-2-гідроксифеніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти. Цю суміш розчинили в MeOH-THF (0,25 мл/0,75 мл) за температури навколишнього середовища і додали 2 н водний розчин LiOH (0,667 мл, 1,33 ммоль). Одержану в результаті суміш нагрівали за 50°C протягом 24 год. Реакційну суміш охолодили до температури навколишнього середовища і сконцентрували при зниженому тиску для видалення органічних розчинників. Залишок розбавили за допомогою 5 мл EtOAc і підкислили до pH3-4 за допомогою 6 н водного розчину HCl при перемішуванні. Органічну фазу відділили і провели екстракцію кислою водною фазою за допомогою EtOAc (2×5 мл). Об'єднані органічні фази висушили над MgSO_4 , профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням 5-(4,4-дифторо-2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (0,094 г, вихід 93,1 %). MS (apci) $m/z = 378,9$ (M+H).

[00465] Етап F: Одержання N-((S)-3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-(4,4-дифторо-2-(5-фторо-2-гідроксифеніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду: до суміші 5-(4,4-дифторо-2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти (0,047 г, 0,124 ммоль) і HOBT (0,0252 г, 0,186 ммоль) в DMF (1 мл) за температури навколишнього середовища додали EDCI (0,0357 г, 0,186 ммоль). Одержану в результаті суміш перемішували протягом 1 год. До цієї суміші додали (S)-1-аміно-3-хлоропропан-2-ол гідрохлорид (приклад 19, етап A; 0,0218 г, 0,149 ммоль), а потім - DIEA (0,0656 мл, 0,373 ммоль) за температури навколишнього середовища. Одержану в результаті суміш перемішували протягом 48 год. Реакційну суміш розбавили за допомогою EtOAc (10 мл), і органічну фазу промили за допомогою суміші 1:1 соляного розчину і води. Провели відділення водної фази і її екстракцію за допомогою EtOAc (2×10 мл). Об'єднані органічні фази промили за допомогою суміші 1:1 соляного розчину і води (15 мл) і об'єднали з органічною фазою, одержаною раніше. Органічну фазу висушили над MgSO_4 , профільтрували і сконцентрували при зниженому тиску з одержанням N-((S)-3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-(4,4-дифторо-2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (0,061 г, вихід 105 %). LC/MS (ES+apci) $m/z = 468,1$ (M-H).

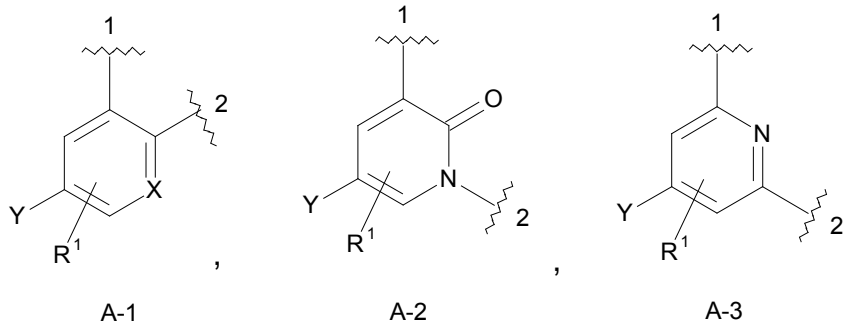
[00466] Етап G: Одержання діастереомерів 1 і 2 (15S)-4,4,9-трифторо-15-гідрокси-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17,5,2,0^{2,6},0^{7,12},0^{22,26}]гексакоза-1(25),7 (12),8,10,19(26),20,23-гептаен-18-ону: Суміш N-((S)-3-хлоро-2-гідроксипропіл)-5-(4,4-дифторо-2-(5-фторо-2-гідроксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (0,060 г, 0,128 ммоль) і Cs_2CO_3 (0,208 г, 0,639 ммоль) в DMF (6,4 мл) нагрівали за 85°C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолодили до температури навколишнього середовища і профільтрували. Фільтрат сконцентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного матеріалу, який очистили колоночною флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від (CH_2Cl_2 до $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 0,5:5:95$) з одержанням суміші діастереомерів. Виділенні діастереомери додатково очистили із застосуванням хіральної колоночної хроматографії (колонка Chiral Tech OD-H, 20 % EtOH в гексанах). Фракції, що мали час утримання приблизно 17,1 хв., відділили з одержанням зазначеної в назві сполуки, позначеної як діастереомер 1 (11 мг, вихід 20 %; MS (apci) $m/z = 434,2$ (M+H)). Фракції, що мали час утримання приблизно 21,0 хв., відділили з одержанням зазначеної в назві сполуки, позначеної як діастереомер 2 (13 мг, вихід 24 %); MS (apci) $m/z = 434,2$ (M+H).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули I

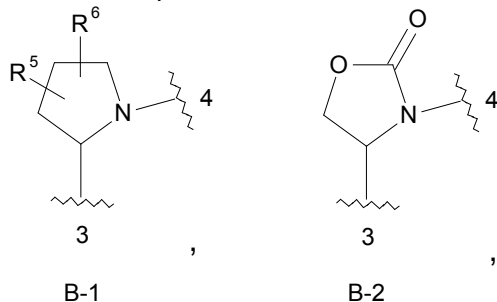


- 5 або її фармацевтично прийнятні солі, де кільце А вибране з кілець А-1, А-2 і А-3, що мають структури:



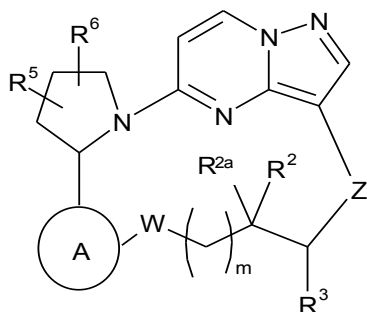
де хвиляста лінія, позначена 1, вказує точку приєднання кільця А до кільця В, а хвиляста лінія, позначена 2, вказує точку приєднання кільця А до W;

- 10 X є N або CH;
Y є H або F;
R¹ є H, (1-3C)алкілом, (1-3C)алкоксигрупою або галогеном;
кільце В вибране з кілець В-1 і В-2, що мають структури:

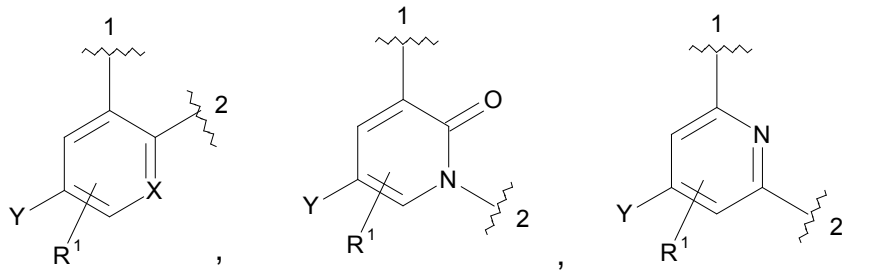


- 15 де хвиляста лінія, позначена 3, вказує точку приєднання до кільця А, а хвиляста лінія, позначена 4, вказує точку приєднання до піразоло[1,5-а]піримідинового кільця формули I;
W є O, NH або CH₂, при цьому, коли кільце А є А-2, то W є CH₂;
m є 0, 1 або 2;
D є вуглецем, R² і R^{2a} незалежно є H, F, (1-3C)алкілом або OH (за умови, що R² і R^{2a} не є одночасно OH), і R³ і R^{3a} незалежно є H, (1-3C)алкілом або гідроксі(1-3C)алкілом, або
20 D є вуглецем або азотом, R² і R³ відсутні, а R^{2a} і R^{3a} разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-2 гетероатоми кільця;
Z є *-NR^{4a}C(=O)-, *-ONHC(=O)-, *-NR^{4b}CH₂- або *-OC(=O)-, де зірочка вказує точку приєднання Z до R³, що містить вуглець;
25 R^{4a} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідроксі(1-6C)алкілом або дигідроксі(2-6C)алкілом;
R^{4b} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідроксі(1-6C)алкілом, дигідроксі(2-6C)алкілом, (1-6C)алкілC(O)-, (3-6C)циклоалкілC(O)-, Ar¹C(O)-, HOCH₂C(O)-, (1-6C)алкілсульфонілом, (3-6C)циклоалкілсульфонілом, Ar²(SO₂)-,
30 HO₂CCH₂- або (1-6C)алкілNH(CO)-;

- Ar^1 є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-6C)алкілу і (1-6C)алкоксигрупи;
 Ar^2 є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-6C)алкілу і (1-6C)алкоксигрупи; і
 5 R^5 і R^6 незалежно є H, галогеном, OH, (1-6C)алкілом або гідроксі(1-6C)алкілом.
 2. Сполука за п. 1, яка має загальну формулу:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
 кільце A вибране з кілець A-1, A-2 і A-3, що мають структури:



10

A-1

A-2

A-3

де хвиляста лінія, позначена 1, вказує точку приєднання кільця A до піролідинового кільця в формулі I, а хвиляста лінія, позначена 2, вказує на точку приєднання кільця A до W;

X є N або CH;

Y є H або F;

15

R^1 є H, (1-3C)алкоксигрупою або галогеном;

W є O, NH або CH_2 , при цьому, коли кільце A є A-2, то W є CH_2 ;

m є 0, 1 або 2;

R^2 і R^{2a} незалежно є H, F або OH, за умови, що R^2 і R^{2a} не є одночасно OH;

R^3 є H, (1-3C)алкілом або гідроксі(1-3C)алкілом;

20

Z є $^*NR^{4a}C(=O)-$, $^*ONHC(=O)-$, $^*NR^{4b}CH_2-$ або $^*OC(=O)-$, де зірочка вказує точку приєднання Z до R^3 , що містить вуглець;

R^{4a} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідроксі(1-6C)алкілом або дигідроксі(2-6C)алкілом);

25

R^{4b} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідроксі(1-6C)алкілом, дигідроксі(2-6C)алкілом), (1-6C)алкілC(O)-, (3-6C)циклоалкілC(O)-, $Ar^1C(O)-$, $HOCH_2C(O)-$, (1-6C)алкілсульфонілом, (3-6C)циклоалкілсульфонілом, $Ar^2(SO_2)-$, HO_2CCH_2- або (1-6C)алкілNH(CO)-;

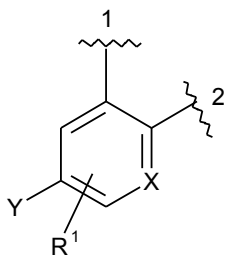
Ar^1 є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-6C)алкілу і (1-6C)алкоксигрупи;

30

Ar^2 є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, (1-6C)алкілу і (1-6C)алкоксигрупи; і

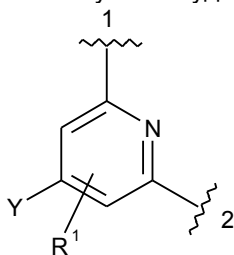
R^5 і R^6 незалежно є H, галогеном, OH, (1-6C)алкілом або гідроксі(1-6C)алкілом.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2, де кільце A є кільцем A-1, що має структуру:



A-1

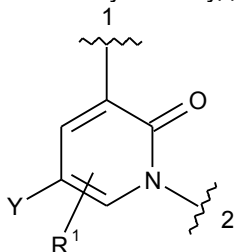
4. Сполука за п. 3, де X є CH.
 5. Сполука за п. 3, де X є N.
 6. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2, де кільце A є кільцем A-3, що має структуру:



A-3

5

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де W є O.
 8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де W є NH.
 9. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де W є CH₂.
 10. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2, де кільце A є кільцем A-2, що має структуру:

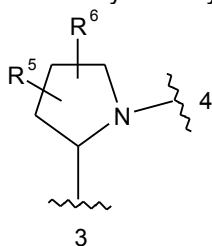


A-2

10

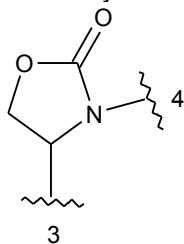
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де Y є F.
 12. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де Y є H.
 13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R¹ є H.
 14. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R¹ є (1-3C)алкілом або (1-3C)алкоксигрупою.
 15. Сполука за п. 14, де R¹ є метилом або метоксигрупою.
 16. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R¹ є галогеном.
 17. Сполука за п. 16, де R¹ є фтором.
 18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де Z є *-NR^{4a}C(=O)-.
 19. Сполука за п. 18, де R^{4a} є воднем.
 20. Сполука за п. 18, де R^{4a} є (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідроксі(1-6C)алкілом або дигідроксі(2-6C)алкілом.
 21. Сполука за п. 20, де R^{4a} є (1-6C)алкілом.
 22. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де Z є *-ONHC(=O)-.
 23. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де Z є *-NR^{4b}CH₂-.
 24. Сполука за п. 23, де R^{4a} є H.
 25. Сполука за п. 23, де R^{4b} вибраний з (1-6C)алкілу, фторо(1-6C)алкілу, дифторо(1-6C)алкілу і трифторо(1-6C)алкілу.
 26. Сполука за п. 25, де R^{4b} є (1-6C)алкілом.
 27. Сполука за п. 23, де R^{4b} вибраний з (1-6C)алкілC(O)-, (3-6C)циклоалкілC(O)-, Ar¹C(O)- і HOCH₂C(O)-.
 28. Сполука за п. 27, де R^{4b} є (1-6C)алкілC(O)-.

29. Сполука за п. 23, де R^{4b} вибраний з (1-6Салкіл)сульфонілу, (3-6Сциклоалкіл)сульфонілу і $Ar^2(SO_2)-$.
30. Сполука за п. 29, де R^{4b} є (1-6Салкіл)сульфонілом.
31. Сполука за п. 23, де R^{4b} є HO_2CCH_2- .
- 5 32. Сполука за п. 23, де R^{4b} є (1-6Салкіл) $NH(CO)-$.
33. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 3-32, де D є вуглецем, R^2 і R^{2a} незалежно є H, F, (1-3C)алкілом або OH (за умови, що R^2 і R^{2a} не є одночасно OH), і R^3 і R^{3a} незалежно є H, (1-3C)алкілом або гідроксі(1-3C)алкілом.
34. Сполука за будь-яким з пп. 1-33, де R^2 і R^{2a} кожний є воднем.
- 10 35. Сполука за будь-яким з пп. 1-33, де R^2 і R^{2a} кожний є фтором.
36. Сполука за будь-яким з пп. 1-33, де R^2 є воднем і R^{2a} є фтором.
37. Сполука за будь-яким з пп. 1-33, де R^2 є воднем і R^{2a} є OH.
38. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 3-33, де R^2 є H і R^{2a} є метилом, або R^2 і R^{2a} обидва є метилом.
- 15 39. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 3-33, де:
 R^3 і R^{3a} є H; або
 R^{3a} є метилом і R^3 є H; або
 R^{3a} і R^3 обидва є метилом.
40. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 3-32, де D є вуглецем або азотом, R^2 і R^3 відсутні, а R^{2a} і R^{3a} разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-2 гетероатоми в кільці;
- 20 41. Сполука за будь-яким з пп. 1-40, де кільце B є кільцем B-1:



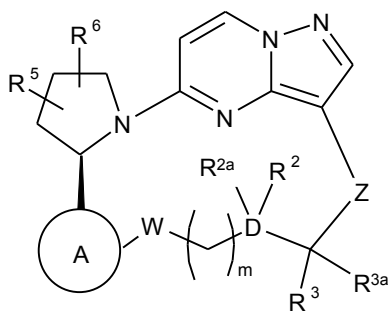
B-1 ; i

- R^5 і R^6 незалежно є H, F, OH, метилом, етилом, $HOCH_2-$ або $HOCH_2CH_2-$.
- 25 42. Сполука за п. 41, де R^5 є воднем і R^6 є H, F, OH, метилом, етилом, $HOCH_2-$ або $HOCH_2CH_2-$.
43. Сполука за п. 42, де R^6 є H.
44. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 3-40, де кільце B є кільцем B-2:



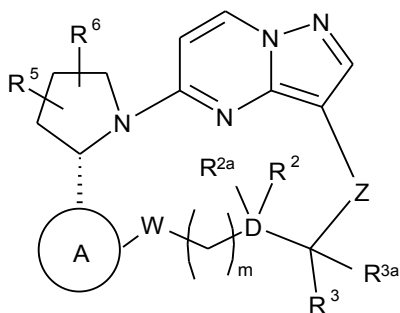
B-2

45. Сполука за будь-яким з пп. 1-44, де m є 0.
- 30 46. Сполука за будь-яким з пп. 1-44, де m є 1.
47. Сполука за будь-яким з пп. 1-44, де m є 2.
48. Сполука за будь-яким з пп. 1-47, що має абсолютну конфігурацію, як на Фіг. 1-а:



1-a

49. Сполука за будь-яким з пп. 1-47, що має абсолютну конфігурацію, як на Фіг. 1-b:



1-b

50. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I за будь-яким з пп. 1-49 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний розчинник або носій.

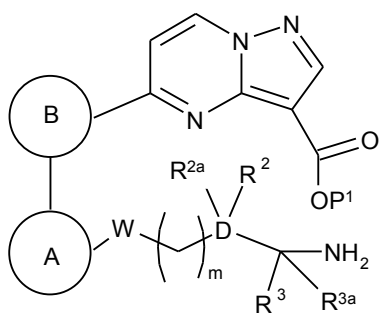
51. Спосіб лікування захворювання або порушення, вибраного з болю, онкологічного захворювання, запалення, нейродегенеративного захворювання або інфекції *Trypanosoma cruzi*, у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-49 або її фармацевтично прийнятної солі.

52. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що захворювання або порушення є болем.

53. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-49 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні болю, онкологічного захворювання, запалення, нейродегенеративного захворювання або інфекції *Trypanosoma cruzi*.

54. Спосіб одержання сполуки за п. 1, за яким здійснюють:

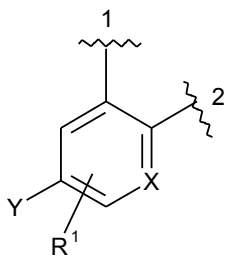
(а) у разі сполуки формули I, де Z є $^*-NHC(=O)-$ і кільце A, кільце B, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} і m - як зазначено для формули I, циклізацію відповідної сполуки, що має формулу II:



II

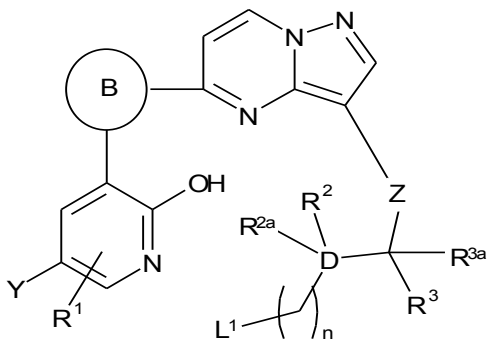
де P^1 є H або групою, що захищає карбоксигрупу, в присутності реагенту, що сприяє реакції конденсації, і основи; або

(б) у разі сполуки формули I, де W є O, кільце A має формулу A-1:



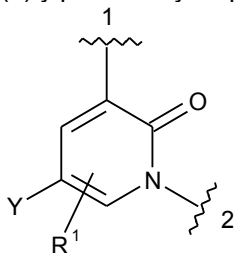
A-1

X є N, і кільце B, D, Z, Y, R¹, R², R^{2a}, R³, R^{3a} і m - як зазначено для формули I, циклізацію відповідної сполуки, що має формулу III



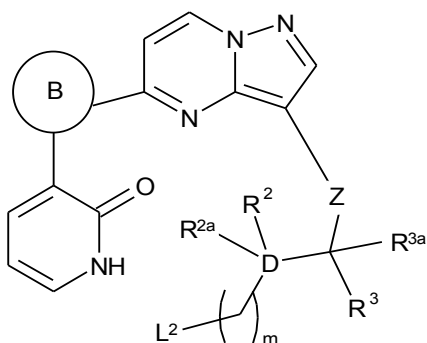
III

- 5 де n є 1, 2, 3 або 4, а L¹ є групою або атомом, що відходить, в присутності основи; або (в) у разі сполуки формули I, де W є CH₂, кільце A має формулу A-2:



A-2

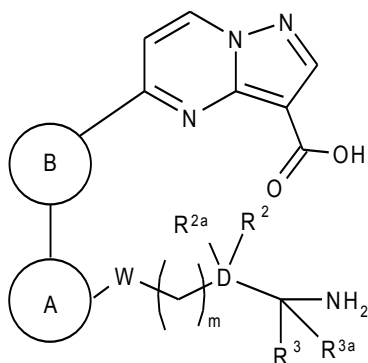
і кільце B, Z, D, Y, R¹, R², R^{2a}, R³, R^{3a} і m - як зазначено для формули I, циклізацію відповідної сполуки, що має формулу IV:



IV

10

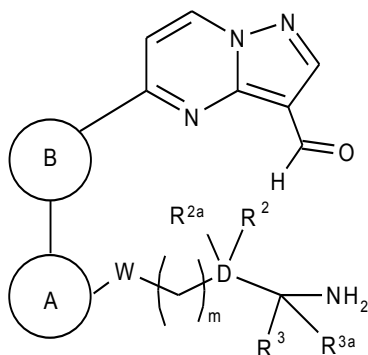
- де L² є групою або атомом, що відходить, в присутності основи; або (г) у разі сполуки формули I, де Z є *-NHC(=O)-, а кільце A, кільце B, W, D, R², R^{2a}, R³, R^{3a} і m - як зазначено для формули I, циклізацію відповідної сполуки, що має формулу V:



V

в присутності основи і реагенту, що сприяє реакції конденсації; або
(д) у разі сполуки формули I, де Z є $^*-NHCH_2-$, а кільце A, кільце B, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} і m - як зазначено для формули I,

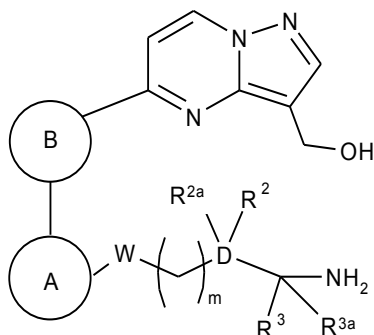
5 циклізацію відповідної сполуки, що має формулу VI:



VI

в присутності відновлюючого агента; або
(е) у разі сполуки формули I, де Z є $^*-NHCH_2-$, а кільце A, кільце B, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} і m - як зазначено для формули I,

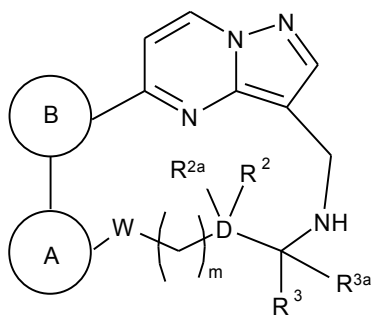
10 циклізацію відповідної сполуки, що має формулу VII:



VII

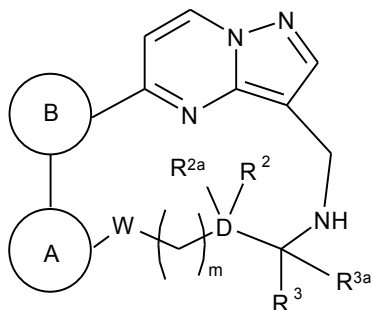
в присутності трифенілфосфіну; або
(ж) у разі сполуки формули I, де кільце A, кільце B, W, D, m, R^2 , R^{2a} , R^3 і R^{3a} - як зазначено для формули I, Z є $^*-NR^{4b}CH_2-$, і R^{4b} є (1-6Салкіл)C(O)-, (3-6Сциклоалкіл)C(O)-, $Ar^1C(O)-$, $HOCH_2C(O)-$, (1-6Салкіл)сульфонілом, (3-6Сциклоалкіл)сульфонілом, (1-6Салкіл)сульфонілом, (3-6Сциклоалкіл)сульфонілом або $Ar^2(SO_2)-$, конденсацію відповідної сполуки, що має формулу VIII:

15



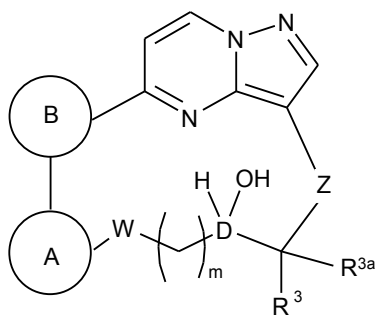
VIII

- з реагентом, що має формулу $(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{C}(\text{O})\text{-L}^3$, $(3\text{-}6\text{Сциклоалкіл})\text{C}(\text{O})\text{-L}^3$, $\text{Ar}^1\text{C}(\text{O})\text{-L}^3$, $\text{HOCH}_2\text{C}(\text{O})\text{-L}^3$, $(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{SO}_2\text{-L}^3$, $(3\text{-}6\text{Сциклоалкіл})\text{SO}_2\text{-L}^3$ або $\text{Ar}^2(\text{SO}_2)\text{-L}^3$, відповідно, де L^3 є атомом, що відходить, у присутності основи; або
- 5 (з) у разі сполуки формули I, де кільце А, кільце В, W, D, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} і m - як зазначено для формули I, Z є $\text{-NR}^{4b}\text{CH}_2\text{-}$, і R^{4b} є $(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{NH}(\text{CO})\text{-}$, проведення реакції сполуки, що має формулу VIII:



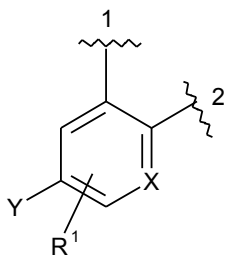
VIII

- з реагентом, що має формулу $(1\text{-}6\text{Салкіл})\text{N}=\text{C}=\text{O}$, у присутності основи; або
- 10 (і) у разі сполуки формули I, де R^2 є F, R^{2a} є H, а кільце А, кільце В, Z, W, D, R^3 , R^{3a} і m - як зазначено для формули I, проведення реакції відповідної сполуки, що має формулу IX:



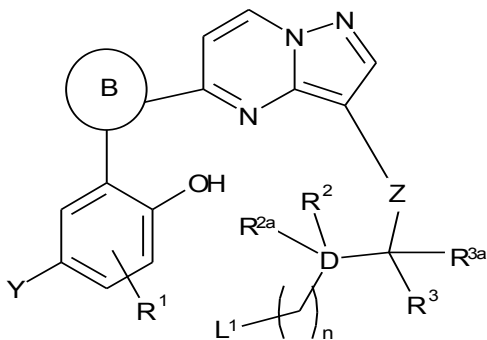
IX

- з фторуючим реагентом;
- 15 (к) у випадку сполуки формули I, де W є O, кільце А має формулу А-1:



A-1

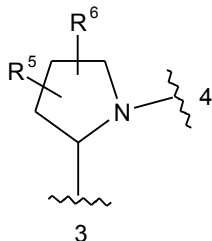
X є CH, і Y, R¹, D, кільце B, Z, R², R^{2a}, R³ і m - як зазначено для формули I, циклізацію відповідної сполуки, що має формулу X



X

- 5 де n є 1, 2, 3 або 4, а L¹ є групою або атомом, що відходить, в присутності основи; і, необов'язково, видалення будь-яких захисних груп і, необов'язково, одержання солей цих сполук.

55. Спосіб за п. 54, який **відрізняється** тим, що: кільце B є кільцем B-1, що має структуру:



B-1

10

D є вуглецем;

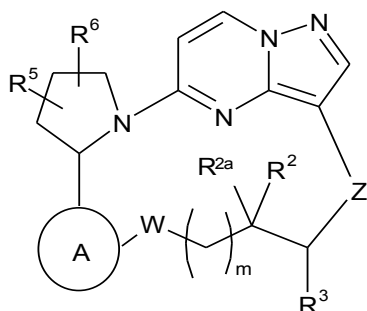
R² і R^{2a} незалежно є H, F, (1-3C)алкілом або OH, за умови, що R² і R^{2a} не є одночасно OH; і R³ і R^{3a} незалежно є H, (1-3C)алкілом або гідроксі(1-3C)алкілом.

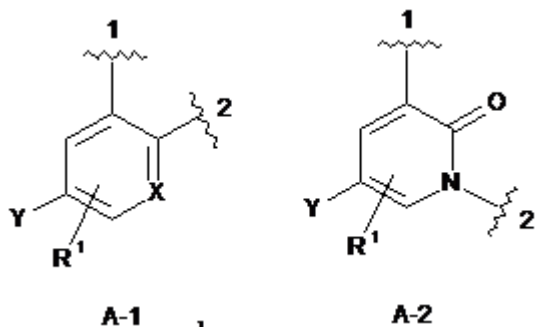
56. Сполука, вибрана з

- 15 (6R)-9-фторо-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаєн-16,25-діону;
- (6R)-12-окса-2,16,20,21,24,26-гексаазапентацикло[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]гексакоза-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-гептаєн-17-ону;
- 20 (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
- (6R)-9-фторо-15-гідроксі-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
- (6R,13S)-9-фторо-13-гідроксі-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаєн-16,25-діону;
- 25 (6R)-9-фторо-15-гідроксі-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
- (6R,15R)-9-фторо-15-гідроксі-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;

- (6R,13R)-9-фторо-13-гідрокси-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло-
[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаєн-16,25-діону;
(6R)-9-фторо-13-окса-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-
1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-17-ону;
- 5 (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,18,22,23,26-гексаазапентацикло[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]гептакоза-
1(26),7,9,11,20(27),21,24-гептаєн-19-ону;
(6R)-9-фторо-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]гексакоза-
1(24),7,9,18(25),19,22-гексаєн-17,26-діону;
- 10 (6R)-9-фторо-2,11,13,16,20,21,24-гептаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-
1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-17-ону;
(6R)-9-фторо-2,11,13,17,21,22,25-гептаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-
1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
- 15 (6R)-9-фторо-13,16-діокса-2,11,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-
1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-17-ону;
(6R)-9-фторо-14-окса-2,11,18,19,22-пентаазапентацикло[14.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{19,23}]тетракоза-
1(22),7,9,16(23),17,20-гексаєн-15,24-діону;
- 20 (6R)-9-фторо-13,16-діокса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-
1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
(6R,13R)-9,13-дифторо-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-
1(23),7,9,17(24),18,21-гексаєн-16,25-діону;
- 25 (6R)-9-фторо-17-метил-13-окса-2,11,17,21,22,25-
гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
(6R)-9,15,15-трифторо-13-окса-2,11,17,21,22,25-
гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
- 30 (6R)-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-
1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
(6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-
1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєну;
- 35 1-[(6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-
1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-16-іл]етан-1-ону;
1-[(6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-
1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-16-іл]-2-гідроксіетан-1-ону;
- 40 (6R)-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-
1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєну;
(6R)-9-фторо-16-метансульфоніл-13-окса-2,16,20,21,24-
пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєну;
2-[(6R)-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-
1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-16-іл]оцтової кислоти;
- 45 (6R)-9-фторо-17-метансульфоніл-13-окса-2,17,21,22,25-
пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєну;
(6R)-N-етил-9-фторо-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-
1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-17-карбоксаміду;
- 50 (6R)-N-етил-9-фторо-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло-[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-
1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-16-карбоксаміду;
- 55 (6S)-9-фторо-4,13-діокса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-
1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаєн-3,18-діону;
(6S)-9-фторо-4,13-діокса-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-
1(24),7(12),8,10,18(25),19,22-гептаєн-3,17-діону;
- 60 (6R)-9-фторо-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-
1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-17-ону;
(6R)-9-фторо-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-
1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-17-ону;
- (6R,13R)-9-фторо-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-
1(23),7,9,17(24),18,21-гексаєн-16,25-діону;
- (6R,13S)-9-фторо-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-
1(23),7,9,17(24),18,21-гексаєн-16,25-діону;
- [6R)-9-фторо-15,15-диметил-13-окса-2,11,17,21,22,25-
гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
- (6R)-9-фторо-15,15-диметил-2,11,16,20,21,24-
гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-17-ону;

- (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,16,17,21,25,26,29-октаазагексацикло[21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{16,20}.0^{26,30}]триаконта-1(29),7,9,11,17,19,23(30),24,27-нонаєн-22-ону;
- 5 (6R)-9-фторо-13-окса-2,11,19,21,25,26,29-гептаазагексацикло[21.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{15,20}.0^{26,30}]триаконта-1(29),7,9,11,15(20),16,18,23(30),24,27-декаєн-22-ону;
- (6R)-9-фторо-13,13-диметил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаєн-16,25-діону;
- 10 (4R,6R,15S)-9-фторо-4,15-дигідроксі-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
- (4R,6S,15S)-9-фторо-4,15-дигідроксі-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
- (4R,6R)-9-фторо-4-гідроксі-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
- 15 (4R,6S)-9-фторо-4-гідроксі-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
- (4R,6R)-9-фторо-4-гідроксі-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-17-ону;
- (4R,6S)-9-фторо-4-гідроксі-13-окса-2,16,20,21,24-пентаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-17-ону;
- 20 (4R,6R,15R)-9-фторо-4,15-дигідроксі-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;
- (4R,6S,15R)-9-фторо-4,15-дигідроксі-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаєн-18-ону
- 25 та
- діастереомерів 1 та 2 (15S)-4,4,9-трифторо-15-гідроксі-13-окса-2,17,21,22,25-пентаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакоза-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-гептаєн-18-ону.
57. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що захворювання або порушення є онкологічним захворюванням.
- 30 58. Спосіб за п. 51, який **відрізняється** тим, що захворювання або порушення є спричиненим тропоміозинзв'язаними кіназами (Trk).
59. Спосіб за п. 58, який **відрізняється** тим, що захворювання або порушення є спричиненим Trk онкологічним захворюванням.
60. Сполука за п. 53, яка **відрізняється** тим, що захворювання або порушення є онкологічним захворюванням.
- 35 61. Сполука за п. 53, яка **відрізняється** тим, що захворювання або порушення є болем.
62. Сполука за п. 53, яка **відрізняється** тим, що захворювання або порушення є спричиненим тропоміозинзв'язаними кіназами (Trk).
63. Сполука за п. 62, яка **відрізняється** тим, що захворювання або порушення є спричиненим Trk онкологічним захворюванням.
- 40 64. Сполука за п. 1, яка має загальну формулу:





де хвиляста лінія, позначена 1, вказує точку приєднання кільця А до піролідинового кільця в формулі I, а хвиляста лінія, позначена 2, вказує точку приєднання кільця А до W;

X є N;

5 Y є F;

R¹ є H;

W є CH₂ або O;

m є 0 або 1;

R² і R^{2a} незалежно є H, F, (1-3C)алкілом або OH (за умови, що R² і R^{2a} не є одночасно OH);

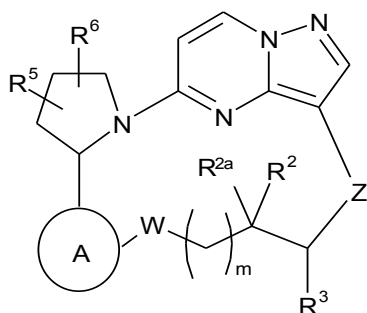
10 R³ є H, (1-3C)алкілом або гідроксі(1-3C)алкілом;

Z є *-NR^{4a}C(=O)-, де зірочка вказує точку приєднання Z до R³, що містить вуглець;

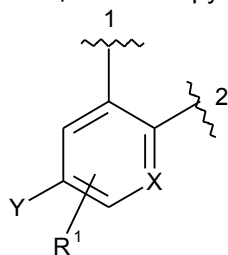
R^{4a} є H, (1-6C)алкілом, фторо(1-6C)алкілом, дифторо(1-6C)алкілом, трифторо(1-6C)алкілом, гідроксі(1-6C)алкілом або дигідроксі(2-6C)алкілом); і

R⁵ і R⁶ незалежно є H, галогеном, OH, (1-6C)алкілом або гідроксі(1-6C)алкілом.

15 65. Сполука за п. 1, яка має загальну формулу:



або її фармацевтично прийнятні солі, де:
кільце А має структуру:



A-1 ,

20 де хвиляста лінія, позначена 1, вказує точку приєднання кільця А до піролідинового кільця в формулі I, а хвиляста лінія, позначена 2, вказує точку приєднання кільця А до W;

X є N;

Y є F;

R¹ є H;

25 W є CH₂ або O;

m є 0 або 1;

R² і R^{2a} незалежно є H, F, (1-3C)алкілом або OH (за умови, що R² і R^{2a} не є одночасно OH);

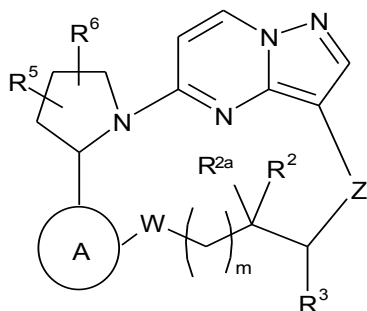
R³ є H або (1-3C)алкілом;

Z є *-NR^{4a}C(=O)-, де зірочка вказує точку приєднання Z до R³, що містить вуглець;

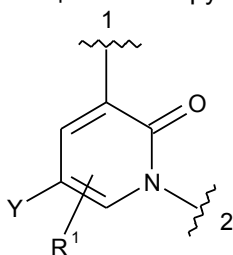
30 R^{4a} є H; і

R⁵ і R⁶ незалежно є H, галогеном, OH або (1-6C)алкілом.

66. Сполука за п. 1, яка має загальну формулу:



або її фармацевтично прийнятні солі, де:
кільце А має структуру:



5

A-2

де хвиляста лінія, позначена 1, вказує точку приєднання кільця А до піролідинового кільця в формулі I, а хвиляста лінія, позначена 2, вказує точку приєднання кільця А до W;

Y є F;

R¹ є H;

10 W є CH₂;

m є 0 або 1;

R² і R^{2a} незалежно є H, F, (1-3C)алкілом або OH (за умови, що R² і R^{2a} не є одночасно OH);

R³ є H або метилом;

Z є *-NR^{4a}C(=O)-, де зірочка вказує точку приєднання Z до R³, що містить вуглець;

15 R^{4a} є H; і

R⁵ і R⁶ незалежно є H, галогеном, OH або (1-6C)алкілом.

67. Сполука за п. 64, вибрана з:

(6R)-9-фторо-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаєн-16,25-діону;

20 (6R,13R)-9,13-дифторо-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаєн-16,25-діону;

(6R,13R)-9-фторо-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаєн-16,25-діону;

25 (6R,13S)-9-фторо-13-метил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаєн-16,25-діону;

(6R)-9-фторо-13,13-диметил-2,11,15,19,20,23-гексаазапентацикло[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]пентакоза-1(23),7,9,17(24),18,21-гексаєн-16,25-діону.

68. Сполука за п. 64, вибрана з:

30 (6R)-9-фторо-2,11,13,16,20,21,24-гептаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-17-ону;

(6R)-9-фторо-15-метил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-17-ону;

35 (6R)-9-фторо-15,15-диметил-2,11,16,20,21,24-гексаазапентацикло[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]пентакоза-1(24),7,9,11,18(25),19,22-гептаєн-17-ону;

(6R)-9-фторо-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакса-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-18-ону;

(6R)-9,15,15-трифторо-13-окса-2,11,17,21,22,25-гексаазапентацикло[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]гексакса-1(25),7,9,11,19(26),20,23-гептаєн-18-ону.

69. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 64-68 або її фармацевтично прийнятні солі і фармацевтично прийнятні розчинник та носій.

70. Спосіб лікування захворювання або порушення, вибраного з болю, онкологічного захворювання, запалення, нейродегенеративного захворювання або інфекції *Trypanosoma cruzi*, у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули I за будь-яким з пп. 64-68 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 5 71. Спосіб за п. 70, який **відрізняється** тим, що захворювання або порушення є болем.
72. Спосіб за п. 70, який **відрізняється** тим, що захворювання або порушення є онкологічним захворюванням.
73. Спосіб за п. 70, який **відрізняється** тим, що захворювання або порушення є спричиненим тропоміозинзв'язаними кіназами (TrK).
- 10 74. Спосіб за п. 73, який **відрізняється** тим, що захворювання або порушення є спричиненим TrK онкологічним захворюванням.
75. Сполука формули I за будь-яким з пп. 64-68 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні болю, онкологічного захворювання, запалення, нейродегенеративного захворювання або інфекції *Trypanosoma cruzi*.
- 15 76. Сполука за п. 75, де захворювання або порушення є онкологічним захворюванням.
77. Сполука за п. 75, де захворювання або порушення є болем.
78. Сполука за п. 75, де захворювання або порушення є спричиненим тропоміозинзв'язаними кіназами (TrK).
- 20 79. Сполука за п. 75, де захворювання або порушення є спричиненим TrK онкологічним захворюванням.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601