



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106054** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00

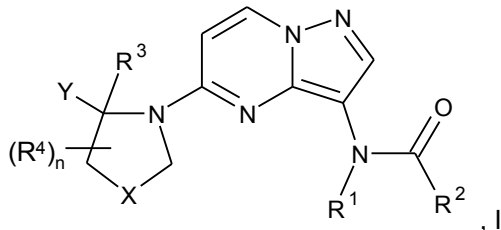
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 06366	(72) Винахідник(и): Хаас Юлія (US), Ендрюс Стівен У. (US), Цзян Юйтун (CN/US), Чжан Гань (US)
(22) Дата подання заявки: 21.10.2009	(73) Власник(и): ЕРРЕЙ БІОФАРМА ІНК., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2014	(74) Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/107,616	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2006/087538 A1, 24.08.2006 WO 2006/115452 A1, 02.11.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.10.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2011, Бюл.№ 12	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2014, Бюл.№ 14	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2009/061519, 21.10.2009	

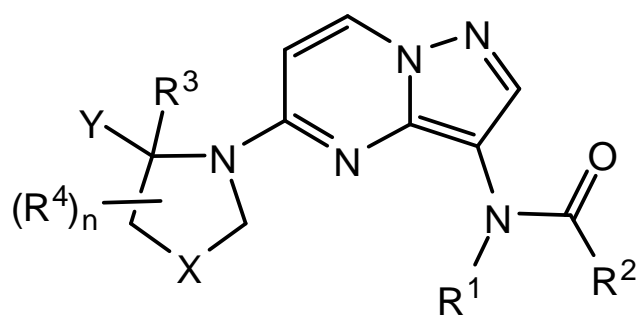
(54) ЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛО[1,5-а]ПІРИМІДИНОВІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ ТРК-КІНАЗИ**(57) Реферат:**

Сполуки формули I:



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X , Y і n мають значення, вказані в описі, є інгібіторами Трк-кінази і можуть використовуватися в терапії захворювань, які можна лікувати інгібітором Трк-кінази.

UA 106054 C2



Даний винахід стосується нових сполук, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, способу одержання цих сполук і використання даних сполук у терапії. Більш конкретно, він стосується заміщених піразоло[1,5-а]піримідинових сполук, які проявляють інгібування Трк сімейства протеїн-тирозин-кінази, і які використовуються в лікуванні болю, запалень, раку та деяких інфекційних захворювань.

У сучасних схемах лікування болючих станів використовується кілька класів сполук. Опіоїди (такі як морфін) мають кілька недоліків, включаючи блювотні, закріплюючі та негативні респіраторні ефекти, а також мають недолік відносно потенційного звикання. Нестероїдні протизапальні анальгетики (NSAIDs, такі як COX-1 або COX-2) також мають недоліки, включаючи недостатню ефективність у лікуванні сильного болю. Крім того, COX-1 інгібітори можуть викликати виразки слизової оболонки. Відповідно, існує постійна потреба в нових і більш ефективних способах лікування для полегшення болю, особливо, хронічного.

Трк є високоафінними рецепторними тирозин кіназами, які активуються групою розчинних факторів росту, названих нейротрофінами (НТ). Трк рецепторне сімейство має три члени - TrkA, TrkB і TrkC. До нейротрофінів відносяться (i) фактор росту нервової тканини (NGF), що активує TrkA, (ii) виділений з мозку нейротрофіновий фактор (BDNF) та NT-4/5, які активують TrkB, та (iii) NT3, що активує TrkC. Трк широко експресировані в нейронній тканині та задіяні в системах підтримки, живучості та передачі сигналу нейронних клітин (Pataroutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

Як було показано, інгібітори Трк /нейротрофінового шляху є ефективними в численних доклінічних тваринних моделях болю. Наприклад, антагоністичні NGF і TrkA антитіла (RN-624), як було показано, є ефективними в запальних і невропатичних тваринних моделях болю, і в клінічних випробуваннях на людині (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. i 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). Крім того, нещодавно опубліковані роботи свідчать, що після запалення рівні BDNF та TrkB сигналізації в ганглії заднього корінця підвищені (Cho, L. et al. *Brain Research* 1997, 749, 358), та декілька досліджень показують, що антитіла, які знижують передачу сигналу через BDNF/TrkB шлях, інгібують нейронну гіперсенсителізацію та асоційований біль (Chang-Qi, L et al. *Molecular Pain* 2008, 4:27).

Крім того, було показано, що пухлинні клітини псаммоми, які вражають макрофаги, безпосереднє стимулюють TrkA, розташовані на периферичних болючих нервових волокнах. З використанням різних пухлинних моделей на мишах і паціюках було показано, що нейтралізація NGF моноклональним антитілом інгібує біль, пов'язаний з раком, у такому ступені, який дорівнює або перевершує забезпечувану найвищою стерпною дозою морфіну. Крім того, активація BDNF/TrkB шляху була задіяна в численних дослідженнях як модулятор різних типів болю, включаючи біль запального характеру (Matayoshi, S., *J. Physiol.* 2005, 569:685-95), невропатичний біль (Thompson, S.W., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96:7714-18) і хірургічний біль (Li, C.-Q. et al., *Molecular Pain*, 2008, 4(28), 1-11). Оскільки TrkA і TrkB кінази можуть служити медіатором керованих NGF біологічних реакцій, то інгібітори TrkA та/або інших Трк кіназ можуть бути ефективним засобом лікування хронічних болючих станів.

У нещодавно опублікованій літературі також показано, що гіперекспресія, активація, ампліфікація та/або мутація Трк асоціюються з багатьма видами раку, включаючи нейробластоми (Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), рак яєчника (Davidson, B., et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259), рак молочної залози (Kruettgen et al, *Brain Pathology* 2006, 16: 304-310), рак передміхурової залози (Dionne et al, *Clin. Cancer Res.* 1998, 4(8): 1887-1898), рак підшлункової залози (Dang et al, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006, 21(5): 850-858), множинну мієлому (Hu et al, *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2007, 178: 1-10), астроцитому та медулобластоми (Kruettgen et al, *Brain Pathology* 2006, 16: 304-310), гліому (Hansen et al, *Journal of Neurochemistry* 2007, 103: 259-275), меланому (Truzzi et al, *Journal of Investigative Dermatology* 2008, 128(8): 2031-2040, рак щитовидної залози (Brzezianska et al, *Neuroendocrinology Letters* 2007, 28(3), 221-229.), аденокарциному легенів (Perez-Pinera et al, *Molecular and Cellular Biochemistry* 2007, 295(1&2), 19-26), нейроендокринні пухлини великих клітин (Marchetti et al, *Human Mutation* 2008, 29(5), 609-616), і колоректальний рак (Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949). У доклінічних моделях раку Трк інгібітори є ефективними що до інгібування росту пухлин, так і зупинці метастазу пухлин. Зокрема, неселективні маломолекулярні інгібітори Trk A, B і C і Trk/Fc химер були ефективними що до інгібування росту пухлин так і зупинці метастазу пухлин (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) (Truzzi et al, *Journal of Investigative Dermatology* 2008, 128(8): 2031-2040. Таким чином, інгібітор Трк сімейства кіназ, як очікується, має застосовуватися у лікуванні раку.

Крім того, як було показано, інгібування нейротрофін/Trk шляху ефективно у лікуванні в доклінічних моделях захворювань запального характеру. Наприклад, інгібування нейротрофін/Trk шляху було задіяне в доклінічних моделях легеневих захворювань, включаючи астму (Freund-Michel, V; Frossard, N.; *Pharmacology & Therapeutics* (2008), 117(1), 52-76), інтерстиціальний цистит (Hu Vivian Y; et. al. *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), кишкові захворювання, включаючи виразковий коліт і хворобу Крона (Di Mola, F. F, et. al., *Gut* (2000), 46(5), 670-678), і шкірні захворювання, такі як atopічний дерматит (Dou, Y.-C.; et. al. *Archives of Dermatological Research* (2006), 298(1), 31-37), екзему та псоріаз (Raychaudhuri, S. P.; et. al. *Journal of Investigative Dermatology* (2004), 122(3), 812-819).

Шлях Нейротрофін/Trk, зокрема BDNF/TrkB, був також задіяний в етіології нейродегенеративних захворювань, включаючи розсіяний склероз, хвороби Паркінсона та Альцгеймера (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. *Frontiers in Neuroendocrinology* (2006), 27(4), 404-414). Модуляція шляху нейротрофін/Trk може мати застосування в лікуванні цих і подібних захворювань.

Вважають, що TrkA рецептор, відіграє також критичну роль у процесі захворювання, спричиненого паразитарною інфекцією *Trypanosoma cruzi* (хвороба Шагаса) у хазяїні паразиті в людині (de Melo-Jorge, M. et al. *Cell Host & Microbe* (2007), 1(4), 251-261). Таким чином, TrkA інгібування може застосовуватись в лікуванні хвороби Шагаса та схожих протозойних інфекційних захворювань.

Трк інгібітори можуть також знайти застосування в лікуванні хвороби, пов'язаної з дисбалансом регуляції реконструкції кісток, такий як остеопороз, ревматоїдний артрит і кістковий метастаз. Кістковий метастаз є частим ускладненням раку, що зустрічається у 70 відсотків пацієнтів із прогресуючим раком молочної залози або простати (1) і в приблизно від 15 до 30 відсотків пацієнтів з раком легень, ободової кишки, шлунку, сечового міхура, матки, прямої кишки, щитовидної залози або нирок. Остеолітичні метастази можуть викликати сильний біль, патологічні переломи, небезпечну для життя гіперкальцемію, компресію спинного мозку та інші нервово-компресійні синдроми. За цих причин кістковий метастаз є серйозним і коштовним ускладненням раку. У зв'язку із цим, агенти, які можуть індукувати апоптоз проліферуючих остеобластів, були б дуже корисними. Експресія TrkA і TrkC рецепторів спостерігалася в зоні формування кісткової тканини в моделях перелому кісток на мишах (K. Asaumi, et al., *Bone* (2000) 26(6) 625-633). Крім того, локалізація NGF спостерігалася майже у всіх клітинах, що формують кісткову тканину (K. Asaumi, et al.). Нещодавно було продемонстровано, що пен-Трк інгібітор інгібує передачу сигналу тирозином, активовану нейротрофінами, що зв'язуються з усіма трьома Трк рецепторами в людських hFOB остеобластах (J. Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). Ці дані підтверджують правильність логічного обґрунтування для використання Трк інгібіторів у лікуванні захворювань, пов'язаних з реконструкцією кісткової тканини, таких як кістковий метастаз у хворих раком.

Відомо кілька класів маломолекулярних інгібіторів Трк кіназ, які, як відомо, використовуються для лікування болю або раку (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3)).

У публікаціях міжнародних патентних заявок WO 2006/115452 і WO 2006/087538 описано декілька класів малих молекул, відомих як інгібітори Трк кіназ, які могли б бути корисними для лікування болю або раку.

Відомі піразоло[1,5-а]піримідинові сполуки. Наприклад, публікація міжнародної патентної заявки WO 2008/037477 розкриває піразоло[1,5-а]піримідинові сполуки, що несуть алкільну, арильну або гетероциклічну групу в 3-положенні. Ці сполуки наголошуються як PI3K та/або mTOR ліпід-кіназні інгібітори.

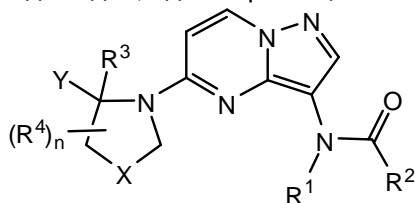
У публікації міжнародної патентної заявки WO 2008/058126 розкриті піразоло[1,5-а]піримідинові сполуки, що несуть фенільну групу в 3-положенні. Ці сполуки наголошуються як Pim-Кіназні інгібітори.

Публікація США US 2006/0094699 розкриває піразоло[1,5-а]піримідинові сполуки, що несуть -C(=O)NH-Феніл, -C(=O)(4-метилпіперидиніл) або -C(=O)NMe(CH₂-триметилпіразолілову) групу в 3-положенні, для використання в комбінаційній терапії разом з агоністом глюкокортикоїдного рецептора.

Як тепер встановлено, деякі піразоло[1,5-а]піримідинові сполуки, що несуть заміщену арилом або гетероарилом гетероциклічну групу в 5-положенні, і групу, що має формулу NR¹C(=O)R², в 3-положенні, де R¹ і R² є такими як тут визначено, що являють собою інгібітори Трк кіназ, зокрема, інгібітори TrkA та/або TrkB, і вони можуть використовуватися для лікування

розладів і хвороб, які можуть лікуватися шляхом інгібування TrkA та/або TrkB кіназ, таких як біль, включаючи хронічний і гострий біль, або рак. Деякі сполуки, які є подвійними інгібіторами TrkA і TrkB, можуть використовуватися в лікуванні різноманітних типів болю, включаючи біль запального характеру, невропатичний біль, хірургічний біль, і біль, пов'язаний з раком, хірургією та переломом кісток. При використанні в лікуванні болю особливо бажано, щоб сполуки були селективні стосовно TrkA та/або TrkB. Крім того, сполуки даного винаходу можуть використовуватися для лікування раку, запалень, нейродегенеративних хвороб і деяких інфекційних захворювань.

Відповідно, один варіант цього винаходу представляє сполуку загальної Формули I:



I

або його фармацевтичну прийнятну сіль, де:

R^1 являє собою H або (1-6C алкіл);

R^2 являє собою NR^bR^c , (1-4C)алкіл, (1-4C)фтороалкіл, CF_3 , (1-4C)гідроксіалкіл, -(1-4C алкіл)hetAr¹, -(1-4C алкіл)NH₂, -(1-4C алкіл)NH(1-4C алкіл), -(1-4C алкіл)N(1-4C алкіл)₂, hetAr², hetCys¹, hetCys², феніл, заміщений, за необхідності, $NHSO_2$ (1-4C алкілом), або (3-6C)^e циклоалкілом, що заміщений, за необхідності, (1-4C алкілом), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, $N(CH_3)_2$, F, CF_3 , CO_2 (1-4C алкілом), CO_2H , $C(=O)NR^eR^f$ або $C(=O)OR^g$;

R^b являє собою H або (1-6C алкіл);

R^c являє собою H, (1-4C)алкіл, (1-4C)гідроксіалкіл, hetAr³, або феніл, де зазначений феніл заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, CN, CF_3 і -O(1-4C алкілу),

або NR^bR^c утворює 4-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий азотний атом, де зазначене гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, OH, (1-4C алкілу), (1-4 C)алкокси, -OC(=O)(1-4C алкілу), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C алкілу) і (1-4C)гідроксіалкілу,

або NR^bR^c утворює 5-6-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий гетероатом, який є азотом, і що має, за необхідності, другий кільцевий гетероатом або групу, обрану з N, O і SO_2 , де дане гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з OH, галогену, CF_3 , (1-4C)алкілу, CO_2 (1-4C алкілу), CO_2H , NH₂, NHC(=O)O(1-4C алкілу) і оксо,

або NR^bR^c утворює 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що має кільцевий атом азоту, і, за необхідності, що має другий кільцевий гетероатом, обраний з N і O, де зазначене кільце заміщене, за необхідності, CO_2 (1-4C алкілом);

hetAr¹ являє собою 5-членне гетероарильне кільце, що має 1-3 кільцевих атома азоту;

hetAr² являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що має, щонайменше, один азотний кільцевий атом і, за необхідності, що має другий кільцевий гетероатом, обраний, незалежно, з N і S, де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з (1-4C алкілу), галогену, -(1-4 C)алкокси, і NH(1-4C алкілу);

hetCys¹ являє собою зчеплене з вуглецем 4-6-членне азациклічне кільце, заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з (1-4C алкілу), і CO_2 (1-4C алкілу);

hetCys² являє собою піридинове або піридазинове кільце, що заміщене, за необхідності, заступником, обраними з (1-4C)алкілу;

hetAr³ являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що має 1-2 кільцевих гетероатома, які вибираються, незалежно, з N і O, і, за необхідності, заміщене одним або декількома заступниками, які обираються, незалежно, з (1-4C)алкілу;

R^e являє собою H або (1-4C)алкіл;

R^f являє собою H, (1-4C)алкіл, або (3-6C)циклоалкіл;

або NR^eR^f утворює 5-6-членне азациклічне кільце, що має, за необхідності, додатковий кільцевий гетероатом, обраний з N і O, де дане азациклічне кільце заміщене, за необхідності, OH;

R^g являє собою H або (1-6C)алкіл;

Y являє собою (i) феніл, заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками,

які обираються, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF_3 і CHF_2 , або (ii) 5-6-членне гетероарильне кільце, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами;

X являє собою нуль, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ або $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$;

5 R^d являє собою H або (1-4C алкіл);

R^3 являє собою H або (1-4C алкіл);

кожна R^4 обрана, незалежно, з галогену, (1-4C)алкілу, OH, (1-4C)алкокси, NH_2 , $\text{NH}(1-4\text{C алкілу})$ і CH_2OH ; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

10 У деяких варіантах Формули I, R^2 обрана з кожного з описаних вище елементів, відмінних від $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ або $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$.

У деяких варіантах Формули I, R^1 являє собою водень.

У деяких варіантах Формули I, R^1 являє собою (1-6C)алкіл. Конкретним прикладом служить метил.

15 У деяких варіантах Формули I, R^2 являє собою групу, що має формулу NR^bR^c , таку, що дана група в 3 положенні піразоло[1,5-a]піримідинового ядра Формули I має формулу - $\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$.

У деяких варіантах, R^b являє собою H або (1-6C алкіл).

У деяких варіантах, R^b є H. У деяких варіантах, R^b являє собою (1-6C алкіл), наприклад, Me.

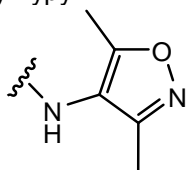
20 У деяких варіантах, R^2 являє собою NR^bR^c , де R^c являє собою H, (1-4C)алкіл, (1-4C)гідроксіалкіл, hetAr^3 , або феніл, де зазначений феніл заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, які обираються, незалежно, з галогену, CN, CF_3 і $-\text{O}(1-4\text{C алкілу})$.

У деяких варіантах, R^2 є NR^bR^c , де R^c є воднем. В окремих варіантах групою, представленої NR^bR^c , є NH_2 .

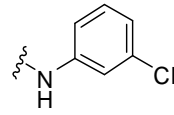
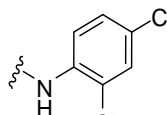
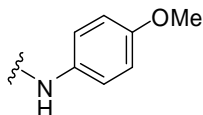
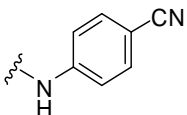
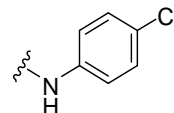
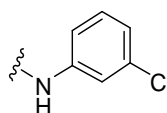
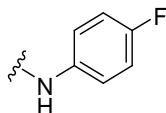
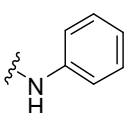
25 У деяких варіантах, R^2 є NR^bR^c , де R^c являє собою (1-4C)алкіл. Приклади включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл тощо. В окремих варіантах група, представлена NR^bR^c , включає NHMe , NMe_2 і $\text{NH}(t\text{-бутил})$.

У деяких варіантах, R^2 є NR^bR^c , де R^c являє собою (1-4C)гідроксіалкіл. Приклади включають $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ і $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. В окремих варіантах, група, представлена NR^bR^c , включає $\text{NMe}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$.

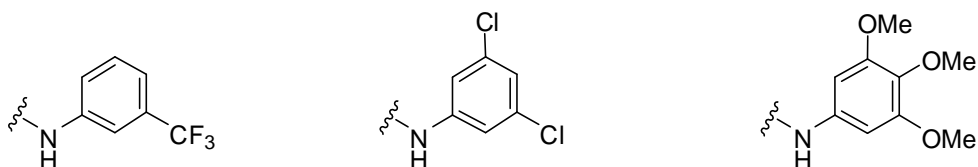
30 У деяких варіантах, R^2 є NR^bR^c , де R^c являє собою hetAr^3 , і hetAr^3 являє собою заміщене, за необхідності, 5-6-членне гетероарильне кільце, що має 1-2 кільцевих гетероатома, які обираються, незалежно, з N і O. Приклад hetAr^3 включає ізоксалілове кільце. У деяких варіантах, hetAr^3 є не заміщеним. В інших варіантах, hetAr^3 заміщена одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з (1-4C)алкілу, наприклад, одного або декількох заступниками, які обрані, незалежно, з метилу та етилу. Приклади hetAr^3 включають диметилізоксазоліл. В окремих варіантах, група, представлена NR^bR^c , включає групу, що має структуру:



40 У деяких варіантах, R^2 являє собою NR^bR^c , де R^c є фенільною групою, заміщеною, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються незалежно, з галогену, CN, CF_3 і $\text{O}(1-4\text{C алкілу})$. Приклади R^c включають феніл, фторофеніл, хлорофеніл, ціанофеніл, метоксіфеніл, трифторометилфеніл, діхлорофеніл, і триметоксіфеніл. Більш конкретні приклади включають 4-фторофеніл, 3-хлорофеніл, 4-хлорофеніл, 3-ціанофеніл, 4-ціанофеніл, 4-метоксіфеніл, 2-4-діхлорофеніл, 3-(трифторометил)феніл, 3, 5-діхлорофеніл, і 3,4,5-триметоксіфеніл. В окремих варіантах, група, представлена NR^bR^c , включає структури:



50



У деяких варіантах, R^2 є NR^bR^c , де R^c обрана з H, Me, t-бутила, CH_2CH_2OH і $CH_2CH_2CH_2OH$, диметилізоксазолілу, фенолу, фторофенілу, хлорофенілу, ціанофенілу, метоксіфенілу, трифторометилфенілу, діхлорофенілу та триметоксіфенілу. Більш конкретні приклади включають

5 4-фторофеніл, 3-хлорофеніл, 4-хлорофеніл, 3-ціанофеніл, 4-ціанофеніл, 4-метоксіфеніл, 4-діхлорофеніл, 3-(трифторометил)феніл, 3, 5-діхлорофеніл, і 3,4, 5-триметоксіфеніл. В одному варіанті, R^b є H. В одному з варіантів, R^b є (1-6C алкілом), наприклад, метилом.

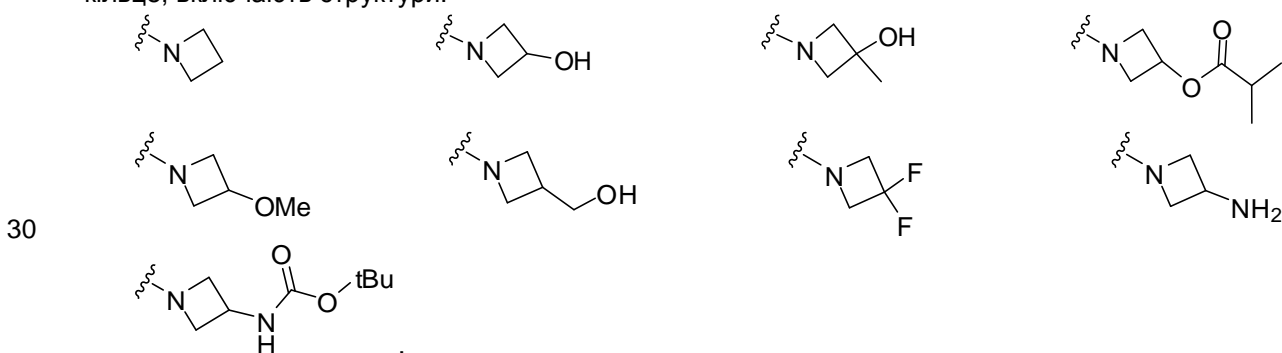
У деяких варіантах, R^2 є $-NR^bR^c$, де:

10 (i) NR^bR^c утворює 4-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий атом азоту, де зазначене кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, OH, (1-4C алкілу), (1-4 C)алкокси, $-OC(=O)(1-4C$ алкілу), NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C$ алкілу) і (1-4C)гідроксіалкілу, або

15 (ii) NR^bR^c утворює 5-6-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий гетероатом, що є азотом, і що має, за необхідності, другий кільцевий гетероатом або групу, що обрана з N, O і SO_2 , де дане гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з OH, галогену, CF_3 , (1-4C)алкілу, $CO_2(1-4C$ алкілу), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(1-4C$ алкілу) і оксо, або

20 (iii) NR^bR^c утворює 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що має кільцевий атом азоту, і що має, за необхідності, другий кільцевий гетероатом, обраний з N і O, де зазначене кільце заміщене, за необхідності, $CO_2(1-4C$ алкілом).

У деяких варіантах, R^2 є $-NR^bR^c$, де $-NR^bR^c$ утворює 4-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий атом азоту, де зазначене кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, OH, (1-4C алкілу), $-O(1-4C$ алкілу), $-OC(=O)(1-4C$ алкілу), NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C$ алкілу) і (1-4C)гідроксіалкілу. Приклади включають

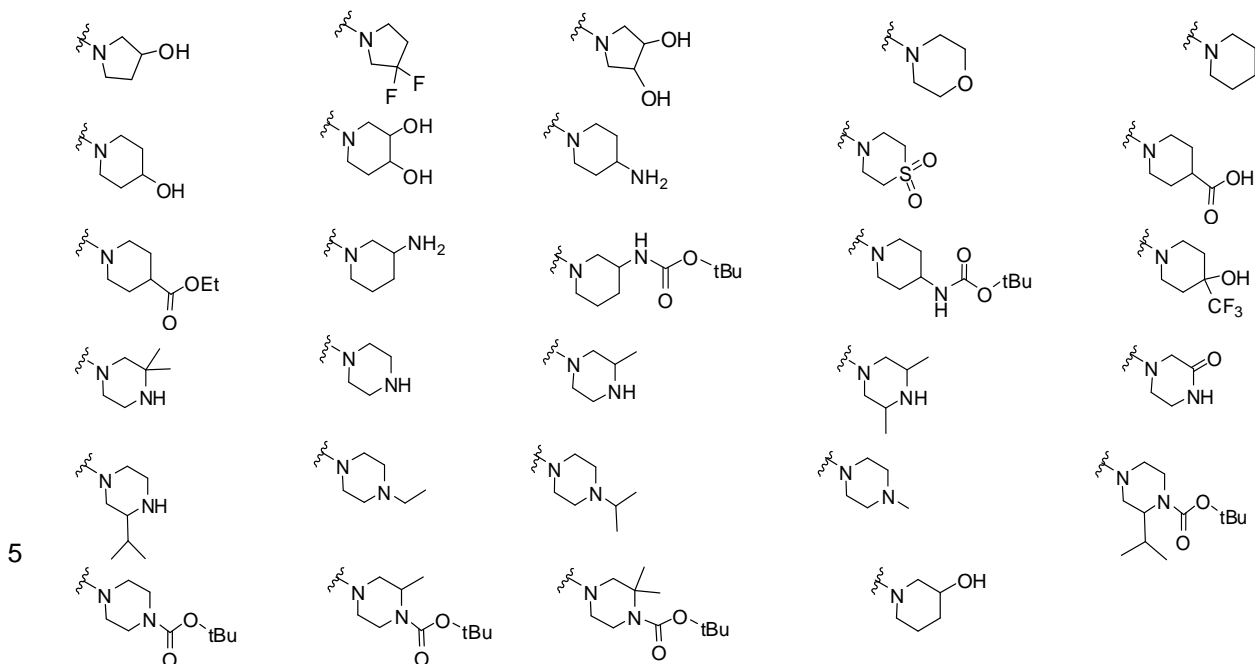


У деяких варіантах, R^2 є $-NR^bR^c$, де $-NR^bR^c$ утворює 4-членне азциклічне кільце, заміщене, за необхідності, одним або двома заступниками, які вибираються, незалежно, з OH, (1-4C алкілу), і $-O(1-4C$ алкілу), наприклад, OH, Me і OMe.

35 У деяких варіантах, R^2 є $-NR^bR^c$, де $-NR^bR^c$ утворює 5-6-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий гетероатом, що є азотом, і що має, за необхідності, другий кільцевий гетероатом, обраний з N, O і SO_2 , де дане гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з OH, галогену, CF_3 , (1-4C)алкілу, $CO_2(1-4C$ алкілу), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(1-4C$ алкілу) і оксо. Приклади включають заміщені, за

40 необхідності, піролідинілове, піперидинілове, піперазинілове, морфолінілове та піперидинсульфонове кільця. Приклади заступників на 5-6-членному гетероциклічному кільці включають OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $NHCO_2C(CH_3)_3$, CF_3 , метил, етил, ізопропіл, $CO_2C(CH_3)_3$ і оксо. В одному варіанті, дане гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або двома із зазначених заступників. Окремі приклади R^2 , представленої $-NR^bR^c$, де $-NR^bR^c$ утворює

45 5-6-членне гетероциклічне кільце, включають структури:



У деяких варіантах, R^2 є $-NR^bR^c$, де $-NR^bR^c$ утворює 5-членне гетероциклічне кільце, заміщене, за необхідності, одним або двома заступниками, які вибираються, незалежно, з OH і (1-4C) алкілу, наприклад, OH і Me. У деяких варіантах, $-NR^bR^c$ утворює азациклічне кільце, заміщене, за необхідності, одним або двома заступниками, які вибираються, незалежно, з OH і Me.

У деяких варіантах, R^2 є $-NR^bR^c$, де $-NR^bR^c$ утворює 6-членне гетероциклічне кільце, заміщене, за необхідності, одним або двома заступниками, які вибираються, незалежно, з OH і (1-4C) алкілу, наприклад, OH і Me.

У деяких варіантах, R^2 є $-NR^bR^c$, де $-NR^bR^c$ утворює 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, що має кільцевий атом азоту, і що має, за необхідності, другий кільцевий гетероатом, обраний з N і O, де зазначене кільце заміщене, за необхідності, CO_2 (1-4C алкілом). Приклади місткових гетероциклічних кілець включають діазабіциклооктанові кільця, такі як 3, 8-діазабіцикло[3.2.1]октанове та окса-азабіцикло[2.2.1]гептанове кільця, які заміщені, за необхідності, CO_2 (1-4C алкілом), таким як $CO_2C(CH_3)_3$. Окремі приклади R^2 , представленої $-NR^bR^c$, де $-NR^bR^c$ утворює 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце, включають структури:



У деяких варіантах, R^2 обрана з (1-4C)алкілу, (1-4C)фтороалкілу, CF_3 , $-(1-4C)$ гідроксіалкілу, (1-4C алкіл)hetAr¹, і $-(1-4C)$ алкіл)NH(1-4C алкілу).

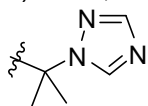
У деяких варіантах, R^2 являє собою (1-4C)алкіл. Окремі приклади включають метил, ізопропіл і трет-бутил.

У деяких варіантах, R^2 являє собою (1-4C)фтороалкіл. Окремий приклад включає $CF(CH_3)_2$.

У деяких варіантах, R^2 є CF_3 .

У деяких варіантах, R^2 являє собою (1-4C)гідроксіалкіл. Окремі приклади включають $C(CH_3)_2OH$ і $C(CH_3)_2CH_2OH$.

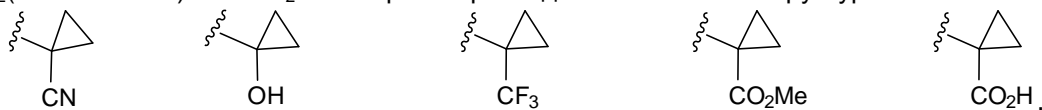
У деяких варіантах, R^2 являє собою $-(1-4C)$ алкіл)hetAr¹, де hetAr¹ є 5-членним гетероарильним кільцем, що має 1-3 кільцевих атома азоту. Прикладом hetAr¹ є триазолільне кільце, таке як 1,2, 4-триазоліл. Приклади (1-4C)алкільної частини включають метилен, етилен, диметилметилен, і таке подібне. Конкретним прикладом для R^2 , представленої $-(1-4C)$ алкіл)hetAr¹, є структура:



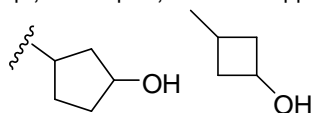
У деяких варіантах, R^2 є $-(1-4C)$ алкіл)NH(1-4C алкілом). Приклади включають групи, що мають формулу (1-4C алкіл)NHCH₃. Конкретний приклад включає $-C(CH_3)_2NHCH_3$.

У деяких варіантах, R^2 вибирається з метилу, ізопропілу, трет-бутилу, $CF(CH_3)_2$, CF_3 , $C(CH_3)_2OH$ і $C(CH_3)_2CH_2OH$, 2-(1,2, 4-триазоліл) пропан-2-ілу, і $-C(CH_3)_2NHCH_3$.

У деяких варіантах, R^2 є (3-6С циклоалкілом), що, за необхідності, заміщений (1-4С)алкілом, CN, OH, OMe, NH_2 , NMe, $N(CH_3)_2$, F, CF_3 , CO_2 (1-4С алкілом) або CO_2H . У деяких варіантах, R^2 являє собою циклопропільне кільце, заміщене, за необхідності, (1-4С алкілом), CN, OH, CF_3 , CO_2 (1-4С алкілом) або CO_2H . Конкретні приклади R^2 включають структури:

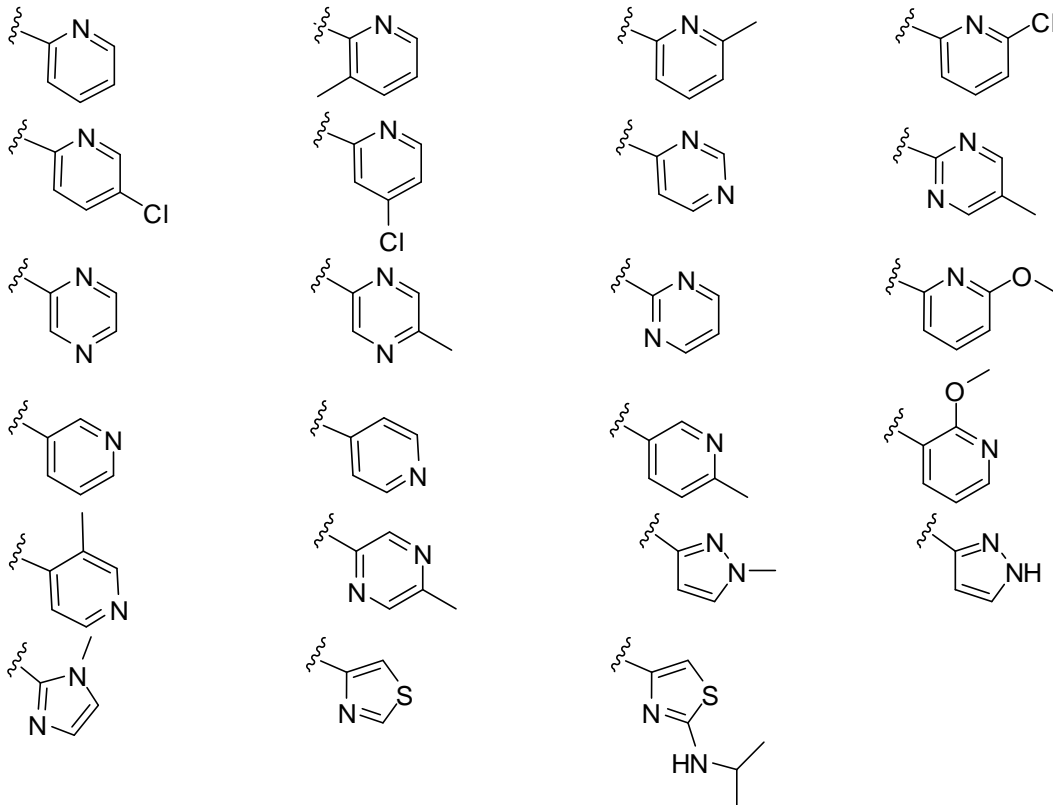


У деяких варіантах, R^2 являє собою (3-6С циклоалкіл), включаючи циклопропілове, циклобутилове та циклопентилілове кільця, заміщені, за необхідності, (1-4С алкілом), CN, OH, CF_3 , CO_2 (1-4С алкілом) або CO_2H . Приклади включають циклобутилове та циклопентилілове кільця, заміщені, за необхідності, OH. Додаткові приклади R^2 включають структури:

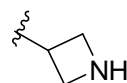
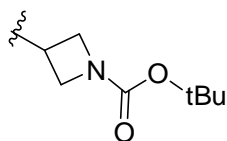
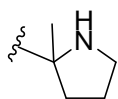
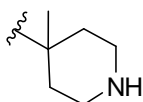
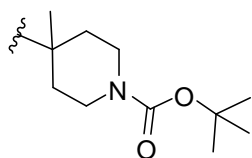


У деяких варіантах, R^2 вибирається з $hetAr^2$, $hetCyc^1$, і $hetCyc^2$.

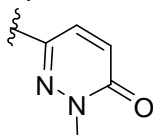
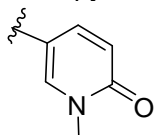
У деяких варіантах, R^2 є $hetAr^2$. Приклади $hetAr^2$ включають піридилілове, піримідилілове, піразинілове, піразолілове, імідазолілове та тіазолілове кільця, заміщені, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з (1-4С алкілу), галогену, (1-4С)алкоксі та NH (1-4С алкілу). Окремі приклади заступників для $hetAr^2$ включають метил, етил, хлор, OMe, і $NHCH(CH_3)_2$. У деяких варіантах, $hetAr^2$ заміщена, за необхідності, 1 або 2 із зазначених заступників. Конкретні приклади R^2 , представленої $hetAr^2$, включають структури:



У деяких варіантах, R^2 є $hetCyc^1$. Приклади $hetCyc^1$ включають зчеплені з вуглицем азатидинілове, піролідинілове та піперидинілове кільця, заміщені, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з (1-4С алкілу), CO_2H і CO_2 (1-4С алкілу). Приклади заступників включають метил, етил, пропіл, CO_2Me , CO_2Et і $CO_2C(CH_3)_3$. В одному варіанті, $hetCyc^1$ заміщена, за необхідності, одним або двома із зазначених заступників. Конкретні приклади для R^2 , представленої $hetCyc^1$, включають структури:

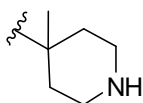
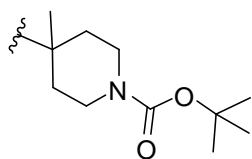
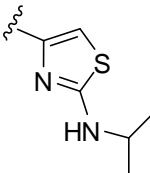
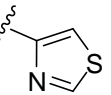
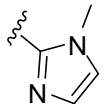
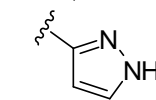
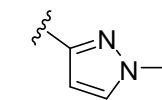
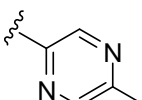
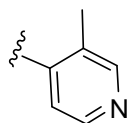
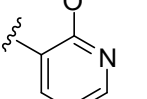
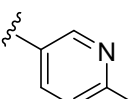
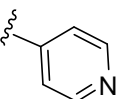
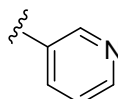
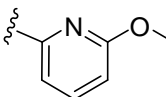
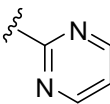
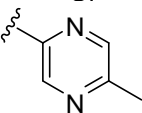
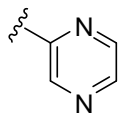
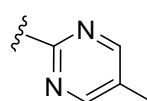
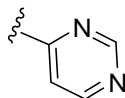
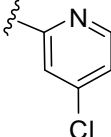
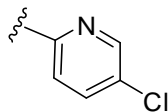
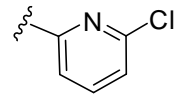
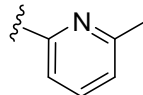
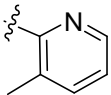
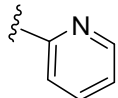


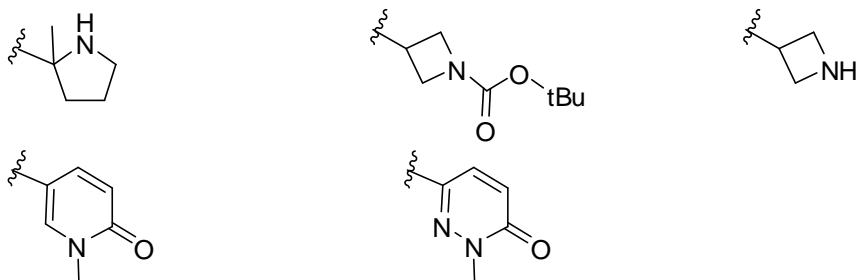
У деяких варіантах, R^2 є hetCys^2 . Приклади включають піридинове або піридазинонове кільце, заміщене, за необхідності, заступником, обраним з (1-4C)алкілу, такого як метильна або етильна група. Окремі приклади R^2 , представленої hetCys^2 , включають структури:



У деяких варіантах, R^2 вибирається з (i) піридилового, піримідилового, піразинілового, піразолілового, імідазолілового та тіазолілового кілець, заміщених, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з (1-4C алкілу), галогену, (1-4C)алкокси та NH(1-4C алкілу); (ii) зчеплених з вуглецем азатидинілового, піролідинілового та піперидинілового кілець, заміщених, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з (1-4C алкілу), CO_2H і $\text{CO}_2(1-4\text{C алкілу})$; і (iii) піридинового або піридазинового кільця, що заміщено, за необхідності, заступником, обраним з (1-4C)алкілу.

У деяких варіантах, R^2 вибирається з наступних структур:





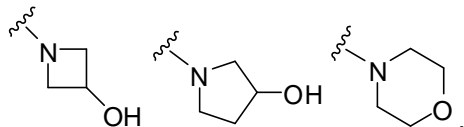
У деяких варіантах, R^2 є фенілом, що заміщений, за необхідності, $\text{NHSO}_2(1\text{-}4\text{C алкіл})$ групою, такий як метансульфонамідною групою. Окремі приклади для R^2 включають наступні структури:



У деяких варіантах, R^2 є $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ або $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$.

У деяких варіантах, R^2 є $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$. У деяких варіантах, R^e являє собою Н або (1-4C)алкіл і R^f є Н, (1-4C)алкілом, або (3-6C)циклоалкілом. Окремі приклади для R^2 включають $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NMe}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$ і $\text{C}(=\text{O})\text{NH-циклопропіл}$.

У деяких варіантах, R^2 є $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, де NR^eR^f утворює 4-6-членне азациклічне кільце, що має, за необхідності, додатковий кільцевий гетероатом, обраний з N і O, де дане азациклічне кільце заміщене, за необхідності, OH. Окремі приклади для R^2 включають структури:

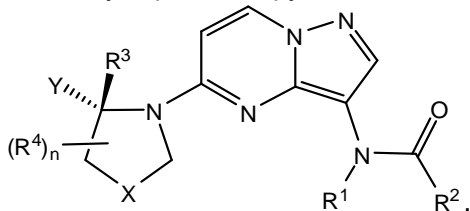


У деяких варіантах, R^2 є $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$. Окремі приклади включають $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ і $\text{C}(=\text{O})\text{Me}$.

Що стосується заступників на кільці в 5-положенні Формули I, в одному варіанті Y є фенілом, заміщеним, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF_3 і CHF_2 . В одному варіанті, Y є фенілом, заміщеним, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з F, Cl, OMe, CF_3 і CHF_2 . У деяких варіантах, Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або двома із зазначених заступників. Окремі приклади для Y включають феніл, 3-фторофеніл, 2,5-діфторофеніл, 2-хлоро-5-фторофеніл, 2-метоксіфеніл, 2-метоксі-5-фторофеніл, 2-трифторометил-5-фторофеніл, 2-діфторометил-5-фторофеніл і 3-хлоро-5-фторофеніл.

В одному варіанті, Y є 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S і заміщений, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами. Приклади включають піридинілову та тієнілову групи, заміщені, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами, наприклад, одним або декількома атомами фтору. Окремі приклади для Y включають 2-піридил, 3-піридил, 5-фторопіридил-3-іл і 2-тієніл.

В одному варіанті, Y група має абсолютну конфігурацію, показану на Фігурі Ia:



Ia

Що стосується R^3 заступника, в одному варіанті R^3 є Н. В одному варіанті, R^3 є (1-4C)алкілом, наприклад, метилом, етилом, пропілом, ізопропілом або бутилом. Окремі приклади для R^3 включають водень і метил.

Що стосується R^4 заступника, в одному варіанті R^4 є галогеном. Окремими прикладами є фтору та хлору.

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

В одному варіанті, R^4 є OH.

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

В одному варіанті, R^4 є NH_2 .

В одному варіанті, R^4 являє собою $NH(1-4C \text{ алкіл})$, наприклад, $NHMe$, $NHEt$, $NHPr$, $NHiPr$ або $NHBU$. Окремим прикладом є $NHMe$.

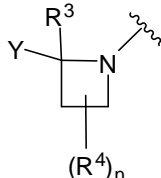
В одному варіанті, R^4 є CH_2OH .

В одному варіанті, кожна R^4 вибирається, незалежно, з F , Cl , OH , OMe , NH_2 , Me , CH_2OH і $NHMe$.

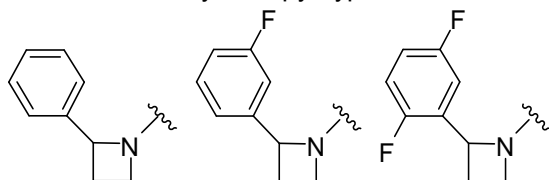
В одному варіанті, n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4. В наступному варіанті, n дорівнює 0, 1, 2 або 3. В наступному варіанті, n дорівнює 0, 1 або 2.

Що стосується кільця в 5-положенні Формули I, у деяких варіантах X відсутній, є $-CH_2-$ або $-CH_2CH_2-$.

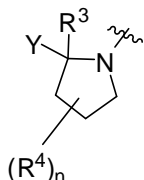
В одному варіанті X відсутній, так що гетероциклічне кільце в 5-положенні Формули I має структуру:



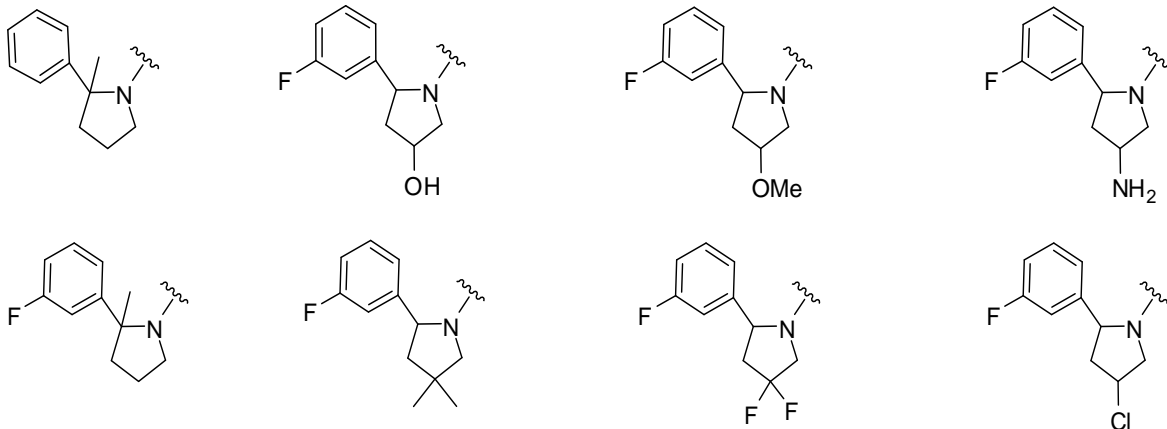
де R^3 , R^4 , Y і n є такими, як тут визначено. В одному варіанті, Y є фенілом, заміщеним, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF_3 і CHF_2 . В одному варіанті, Y є 5-6-членним гетероарильним кільцем, яке має кільцевий гетероатом, обраний з N і S , де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома атомами галогену. В одному варіанті, R^3 є воднем. В іншому варіанті, R^3 є метилом. Окремий приклад кільця в 5-положенні Формули I, при X рівному нулю, включає наступні структури:

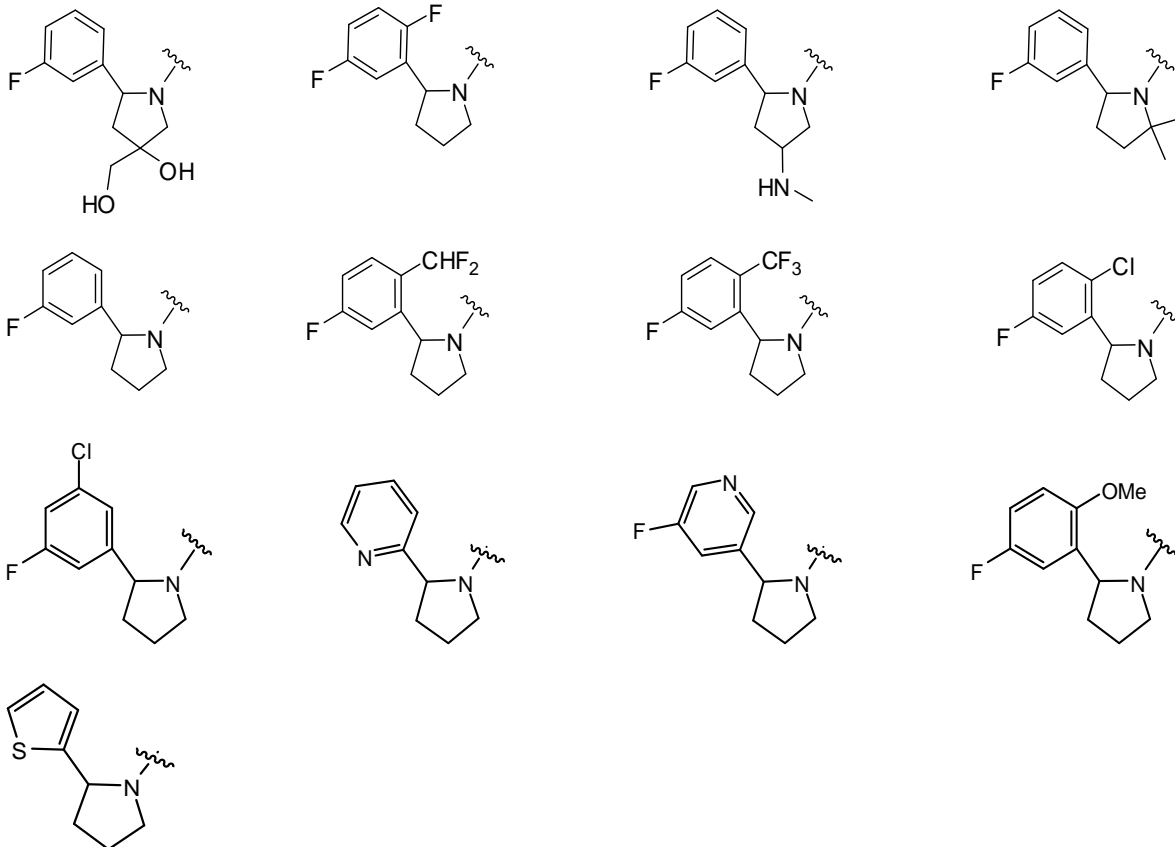


В одному варіанті, X є CH_2 , так що гетероциклічне кільце в 5-положенні Формули I має структуру:

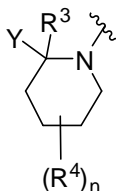


де R^3 , R^4 , Y і n є такими, як визначено вище. В одному варіанті Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF_3 і CHF_2 . В одному варіанті, Y є 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S , де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами. В одному варіанті, R^3 є воднем. В іншому варіанті, R^3 є метилом. В одному варіанті, кожна з R^4 вибирається, незалежно, з F , Cl , Me , OH , OMe , NH_2 , $NHMe$, CH_2OH , CHF_2 і CF_3 . В одному варіанті, n дорівнює 0, 1 або 2. Окремі приклади даного кільця в 5-положенні Формули I, коли X є CH_2 , включають наступні структури:





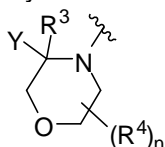
В одному варіанті, X є CH_2CH_2 , так що дане гетероциклічне кільце в 5-положенні Формули I має наступну структуру:



де R^3 , R^4 , Y і n є такими, як тут визначено. В одному варіанті, феніл заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF_3 і CHF_2 . В одному варіанті, Y є 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має кільцевий гетероатом, що обраний з N і S, де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами. В одному варіанті, R^3 є воднем. В іншому варіанті, R^3 є метилом. В одному варіанті, n дорівнює 0, 1 або 2. В іншому варіанті, n дорівнює 0. Окремі приклади кільця в 5-положенні Формули I, де X є CH_2CH_2 , включають наступні структури:

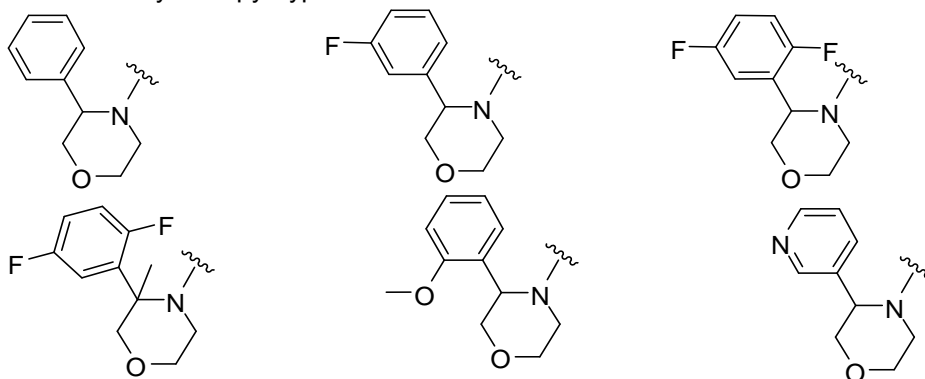


В одному варіанті, X є $-\text{CH}_2\text{O}-$. В одному варіанті, гетероциклічне кільце в 5-положенні Формули I має структуру:

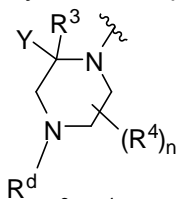


де R^3 , R^4 , Y і n є такими, як тут визначено. В одному варіанті, Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, (1-

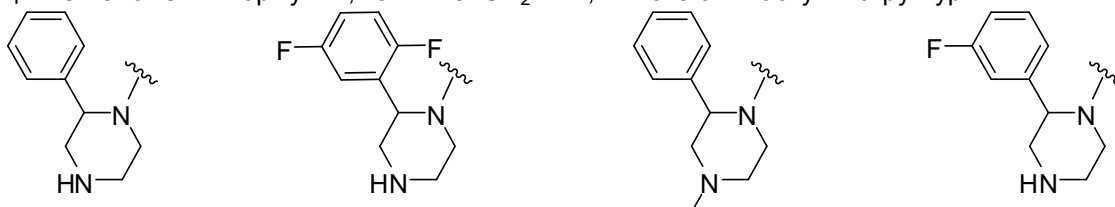
- 4C)алкокси, CF_3 і CHF_2 . В іншому варіанті, Y є фенолом, заміщеним, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з F і (1-4C)алкокси. В іншому варіанті, Y є 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами. В одному варіанті, R^3 є воднем. В іншому варіанті, R^3 є метилом. В одному варіанті, n дорівнює 0, 1 або 2. Окремі приклади кільця в 5-положенні Формули I, коли X є $-CH_2O-$, включають наступні структури:



- 10 В одному варіанті, X є $-CH_2NR^d-$. В одному варіанті, гетероциклічне кільце в 5-положенні Формули I має структуру:



- де R^3 , R^4 , Y, R^d і n є такими, як тут визначено. В одному варіанті, R^d є H. В іншому варіанті, R^d є (1-4C алкілом), наприклад, метилом, етилом, пропілом, ізопропілом або бутилом. Окремим прикладом служить метил. В одному варіанті, Y є фенолом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF_3 і CHF_2 . В іншому варіанті, Y є 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами. В одному варіанті, n дорівнює 0. Окремі приклади кільця в 5-положенні Формули I, коли X є $-CH_2NR^d-$, включають наступні структури:



Сполуки Формули I включають сполуку Формули Ib, де

R^1 є H або (1-6C алкілом);

R^2 є NR^bR^c ;

- 25 NR^bR^c утворює 4-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий атом азоту, де зазначене гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, OH, (1-4C алкілу), (1-4 C)алкокси, $-OC(=O)(1-4C$ алкілу), NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C$ алкілу) і (1-4C)гідроксіалкілу,

- або NR^bR^c утворює 5-6-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий гетероатом, що є азотом, і має, за необхідності, другий кільцевий гетероатом або групу, які вибираються з N, O і SO_2 , де дане гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з OH, галогену, CF_3 , (1-4C)алкілу, $CO_2(1-4C$ алкілу), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(1-4C$ алкілу) і оксо;

- 30 Y є фенолом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF_3 і CHF_2 ;

X дорівнює нулю, $-CH_2-$, або $-CH_2CH_2-$;

R^3 є H або (1-4C алкілом);

- 35 кожна R^4 вибирається, незалежно, з галогену, (1-4C) алкілу, OH, (1-4 C)алкокси, NH_2 , $NH(1-$

4C алкілу) і CH_2OH ; і

n дорівнює 0, 1, або 2.

В одному варіанті Формули Ib, Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами. В іншому варіанті Формули Ib, Y є фенілом, заміщеним, за

5 необхідності, одним або двома атомами фтору.

В одному варіанті Формули Ib, NR^bR^c утворює 4-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий атом азоту, де визначене кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, OH, (1-4C алкілу), (1-4C)алкокси, -

10 $\text{OC}(=\text{O})(1-4\text{C алкілу})$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C алкілу})$ і (1-4C)гідроксіалкілу, або (ii) NR^bR^c утворює 5-6-членне гетероциклічне кільце, яке має кільцевий гетероатом, що є азотом, і має, за необхідності, другий кільцевий гетероатом або групу, які вибираються з N, O і SO_2 , де дане гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з OH, галогену, CF_3 , (1-4C)алкілу, $\text{CO}_2(1-4\text{C алкілу})$, CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C алкілу})$ і оксо.

15 В одному варіанті Формули Ib, NR^bR^c утворює 5-6-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий гетероатом, що є азотом, і має, за необхідності, другий кільцевий гетероатом або групу, обрану з N, O і SO_2 , де дане гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з OH, галогену, CF_3 , (1-4C)алкілу, $\text{CO}_2(1-4\text{C алкілу})$, CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C алкілу})$ і оксо.

20 В одному варіанті Формули Ib, n є нулем або одиницею.

В одному варіанті Формули Ib, R^3 є воднем.

Сполуки Формули Ib включають сполуки Формули Ic, де:

R^1 є H або (1-6C алкілом);

R^2 є NR^bR^c ;

25 NR^bR^c утворює 4-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий атом азоту, де зазначене гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, OH, (1-4C алкілу), (1-4 C)алкокси, $-\text{OC}(=\text{O})(1-4\text{C алкілу})$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C алкілу})$ і (1-4C)гідроксіалкілу;

Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними

30 з галогену, (1-4C)алкокси, CF_3 і CHF_2 ;

X є $-\text{CH}_2-$;

R^3 є H або (1-4C алкілом);

кожна R^4 вибирається, незалежно, з галогену, (1-4C) алкілу, OH, (1-4 C)алкокси, NH_2 , $\text{NH}(1-4\text{C алкілу})$ і CH_2OH ; і

35 n дорівнює 0, 1, або 2.

В одному варіанті Формули Ic, гетероциклічне кільце, утворене NR^bR^c , заміщене, за необхідності, одним або двома заступниками, які вибираються, незалежно, з F, OH, метил, OMe, $\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ і CH_2OH .

В одному варіанті Формули Ic, гетероциклічне кільце, утворене NR^bR^c , є 4-членним азциклічним кільцем, що заміщено, за необхідності, одним або двома заступниками, обраними, незалежно, з OH, (1-4C алкілу), і $-\text{O}(1-4\text{C алкілу})$, наприклад, OH, Me і OMe.

В одному варіанті Формули Ic, Y є фенілом, заміщеним, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами. В іншому варіанті Формули Ic, Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або двома атомами фтору.

45 Сполуки Формули Ib також включають сполуки Формули Id, де:

R^1 є H або (1-6C алкілом);

R^2 є NR^bR^c ;

NR^bR^c утворює 5-6-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий гетероатом, що є азотом, і має, за необхідності, другий кільцевий гетероатом або групу, обрану з N, O і SO_2 , де дане гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількох заступниками, обраними, незалежно, з OH, галогену, CF_3 , (1-4C)алкілу, $\text{CO}_2(1-4\text{C алкілу})$, CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C алкілу})$ і оксо;

Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF_3 і CHF_2 ;

55 X є $-\text{CH}_2-$;

R^3 є H або (1-4C алкілом);

кожна R^4 вибирається, незалежно, з галогену, (1-4C) алкілу, OH, (1-4C)алкокси, NH_2 , $\text{NH}(1-4\text{C алкілу})$ і CH_2OH ; і

n дорівнює 0, 1, або 2.

60 В одному варіанті Формули Id, гетероциклічне кільце, утворене NR^bR^c , заміщено, за

необхідності, одним або двома заступниками, які вибираються, незалежно, з OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, метилу, етилу, ізопропілу, CO₂C(CH₂)₃ і оксо.

В іншому варіанті Формули Id, гетероциклічне кільце, утворене NR^bR^c, є 5-6-членним азациклічним кільцем, що заміщено, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, метилу, етилу, ізопропілу, CO₂C(CH₂)₃ і оксо.

В одному варіанті Формули Id, гетероциклічне кільце, утворене NR^bR^c, є 5-членним азациклічним кільцем, що заміщено, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, метилу, етилу, ізопропілу, CO₂C(CH₂)₃ і оксо.

У деяких варіантах Формули Id, -NR^bR^c утворює 5-членне азациклічне кільце, що заміщено, за необхідності, одним або двома заступниками, обраними, незалежно, з OH і Me.

В одному варіанті Формули Id, гетероциклічне кільце, утворене NR^bR^c, є 6-членним азациклічним кільцем, що заміщено, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, метилу, етилу, ізопропілу, CO₂C(CH₂)₃ і оксо.

В іншому варіанті Формули Id, гетероциклічне кільце, утворене NR^bR^c, є 6-членним азациклічним кільцем, що заміщено, за необхідності, одним або двома заступниками, обраними, незалежно, з OH і (1-4C) алкілу, наприклад, OH і Me.

В одному варіанті Формули Id, Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами. В іншому варіанті Формули Id, Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або двома атомами фтору.

В одному варіанті Формули Ic або Id, n є нулем або одиницею.

В одному варіанті Формули Ic або Id, R³ є воднем.

В одному варіанті Формули Ic або Id, R¹ є воднем.

Сполуки Формули I включають сполуки Формули Ie, де:

R¹ є H або (1-6C алкілом);

R² є NR^bR^c;

NR^bR^c утворює 4-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий атом азоту, де визначене гетероциклічне кільце заміщено, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, OH, (1-4C алкілу), (1-4C)алкокси, -OC(=O)(1-4C алкілу), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C алкілу) і (1-4C)гідроксіалкілу,

або NR^bR^c утворює 5-6-членне гетероциклічне кільце, що має кільцевий гетероатом, що є азотом, і має, за необхідності, другий кільцевий гетероатом або групу, обрану з N, O і SO₂, де дане гетероциклічне кільце заміщено, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з OH, галогену, CF₃, (1-4C)алкілу, CO₂(1-4C алкілу), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C алкілу) і оксо;

Y є 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де визначене гетероарильне кільце заміщено, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами;

X дорівнює нулю, є -CH₂- або -CH₂CH₂-;

R³ є H або (1-4C алкілом);

кожна R⁴ вибирається, незалежно, з галогену, (1-4C) алкілу, OH, (1-4 C)алкокси, NH₂, NH(1-4C алкілу) і CH₂OH; і

n дорівнює 0, 1, або 2.

Сполуки Формули I включають сполуки Формули If, де:

R¹ є H або (1-6C алкілом);

R² являє собою (1-4C)алкіл, (1-4C)фтороалкіл, CF₃, (1-4C)гідроксіалкіл, -(1-4C алкіл)hetAr¹, -(1-4C алкіл)NH₂, -(1-4C алкіл)NH(1-4C алкіл), -(1-4C алкіл)N(1-4C алкіл)₂, hetAr², hetCys¹, hetCys², феніл, що заміщений, за необхідності, NHSO₂(1-4C алкілом), або (3-6C)циклоалкілом, що заміщений, за необхідності, (1-4C алкілом), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(1-4C алкілом), CO₂H, C(=O)NR^eR^f або C(=O)OR^g;

hetAr¹ є 5-членним гетероарильним кільцем, що має 1-3 кільцевих атома азоту;

hetAr² є 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має, щонайменше, один кільцевий атом азоту та має, за необхідності, другий кільцевий гетероатом, обраний, незалежно, з N і S, де зазначене гетероарильне кільце заміщено, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з (1-4C алкілу), галогену, -(1-4 C)алкокси, і NH(1-4C алкілу);

hetCys¹ є зчепленим з вуглецем 5-6-членним азациклічним кільцем, що заміщено, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з (1-4C алкілу), і

CO₂(1-4C алкілу);

hetCyc² є піридиновим або піридазиноновим кільцем, що заміщено, за необхідності, заступником, обраним з (1-4C)алкілу;

R^e є H або (1-4C)алкілом;

5 R^f є H, (1-4C)алкілом, або (3-6C)циклоалкілом;

або NR^eR^f утворює 5-6-членне азациклічне кільце, що має, за необхідності, додатковий кільцевий гетероатом, обраний з N і O, де дане азациклічне кільце заміщене, за необхідності, OH;

R^g є H або (1-6C)алкілом;

10 Y є (i) фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF₃ і CHF₂, або (ii) 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами;

X дорівнює нулю, є -CH₂-, -CH₂CH₂-;

15 R^d є H або (1-4C алкілом);

R³ є H або (1-4C алкілом);

кожна R⁴ вибирається, незалежно, з галогену, (1-4C) алкілу, OH, (1-4C алкокси), NH₂, NH(1-4C алкілу) і CH₂OH; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

20 В одному варіанті Формули If, Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF₃ і CHF₂.

В іншому варіанті Формули If, Y є 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами.

25 В одному варіанті Формули If, R² вибирається з (1-4C)алкілу, (1-4C)фтороалкілу, CF₃, -(1-4C)гідроксіалкілу, (1-4C алкіл)hetAr¹, і -(1-4C алкіл)NH(1-4C алкілу).

В іншому варіанті Формули If, R² вибирається з метилу, ізопропілу, трет-бутилу, CF(CH₃)₂, CF₃, C(CH₃)₂OH і C(CH₃)₂CH₂OH, 2-(1,2, 4-триазоліл) пропан-2-ілу, і -C(CH₃)₂NHCH₃.

30 В іншому варіанті Формули If, R² є циклопропіловим, циклобутиловим і цикlopентиловим кільцем, заміщеним, за необхідності, (1-4C алкілом), CN, OH, CF₃, CO₂(1-4C алкілом) або CO₂H.

В іншому варіанті Формули If, R² вибирається з hetAr², hetCyc¹, і hetCyc².

35 В одному варіанті Формули If, R² вибирається з (i) піридинового, піримідинового, піразинілового, піразолілового, імідазолілового та тіазолілового кілець, заміщених, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з (1-4C алкілу), галогену, (1-4C)алкокси та NH(1-4C алкілу); (ii) зчепленого з вуглицем азатидинілового, піролідинілового та піперидинілового кілець, заміщених, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з (1-4C алкілу), CO₂H і CO₂(1-4C алкілу); і (iii) піридинового або піридазинонового кілець, заміщених, за необхідності, заступником, обраним з (1-4C)алкілу.

40 В одному варіанті Формули If, R² є C(=O)NR^eR^f або C(=O)OR^g.

Сполуки Формули I включають Формулу Ig, де

R¹ є H або (1-6C алкілом);

R² є NR^bR^c;

R^b є H або (1-6C алкілом);

45 R^c являє собою H, (1-4C)алкіл, (1-4C)гідроксіалкіл, hetAr³, або феніл, де зазначений феніл заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, CN, CF₃ і -O(1-4C алкілу);

50 hetAr³ є 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має 1-2 кільцеві гетероатома, обрані з N і O, і заміщено, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з (1-4C)алкілу;

Y являє собою (i) феніл, заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, які вибираються, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF₃ і CHF₂, або (ii) 5-6-членне гетероарильне кільце, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами;

55 X дорівнює нулю, є -CH₂-, або -CH₂CH₂-;

R^d є H або (1-4C алкілом);

R³ є H або (1-4C алкілом);

кожна R⁴ вибирається, незалежно, з галогену, (1-4C)алкіл, OH, (1-4C)алкокси, NH₂, NH(1-4C алкілу) і CH₂OH; і

60 n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

В одному варіанті Формули Ig, Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома заступниками, обраними, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF₃ і CHF₂.

В іншому варіанті Формули Ig, Y є 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має кільцевий гетероатом, обраний з N і S, де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами.

В одному варіанті Формули Ig, R^c вибирається з H, Me, t-бутилу, CH₂CH₂OH і CH₂CH₂CH₂OH, диметилізоксазолілу, фенілу, фторофенілу, хлорофенілу, ціанофенілу, метоксіфенілу, трифторометилфенілу, діхлорфенілу та триметоксіфенілу. Більш конкретні приклади включають 4-фторофеніл, 3-хлорофеніл, 4-хлорофеніл, 3-ціанофеніл, 4-ціанофеніл, 4-метоксіфеніл, 2,4-діхлорофеніл, 3-(трифторометилфеніл)феніл, 3, 5-діхлорофеніл, і 3,4, 5-триметоксіфеніл.

В одному варіанті Формули Ig, n дорівнює 0, 1 або 2.

Варто розуміти, що деякі сполуки, відповідно до даного винаходу, можуть містити один або кілька центрів асиметрії та можуть, тому, бути отримані та виділені в суміші ізомерів, такий як рацемічна або діастереомерна суміш, або в енантіомерно чистому вигляді. Передбачається, що всі стереоізомерні форми сполук даного винаходу, включаючи, але не обмежуючись цим, діастереомери, енантіомери та атропізомери, також як і їхньої суміші, такі як рацемичні суміші, становлять частину цього винаходу.

У показаних тут структурах, де стереохімія якого-небудь конкретного хірального атома не визначена, маються на увазі всі стереоізомери, які включені як сполуки даного винаходу. Там, де стереохімія позначена жирним клином або пунктиром, що представляє конкретну конфігурацію, цей стереоізомер є саме в такий спосіб позначеним і визначеним.

Варто також розуміти, що деякі сполуки Формули I можуть використовуватися як проміжні для додаткових сполук Формули I.

Сполуки Формули I включають їх фармацевтично прийнятні солі. Крім того, сполуки Формули I також включають іншої солі таких сполук, які не обов'язково є фармацевтично прийнятними солями, і які можуть використовуватися як проміжні сполуки для одержання та/або очищення сполук Формули I та/або для розділення енантіомерів сполук Формули I. Приклади окремих солей включають кислі сірчанокислі солі, хлористоводневі солі та трифторацетатні солі.

Варто також розуміти, що сполуки Формули I та їх солі можуть бути виділені у формі сольватів, і, відповідно, будь-який такий сольват включений в обсяг даного винаходу.

Сполуки Формули I також включають сполуки, які відрізняються лише присутністю одного або декількох ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки даного винаходу включають сполуки, де один або кілька водневих атомів замінені дейтерієм або тритієм, або один або кілька вуглецевих атомів замінені ¹³C-або ¹⁴C-збагаченим вуглецем, і вони також включені в обсяг даного винаходу.

Термін "(1-4C) алкіл", як тут використовується, стосується насичених моновалентних вуглеводних радикалів, лінійних або з розгалуженими ланцюгами, з одним-чотирма вуглецевими атомами, відповідно. Приклади включають, але не обмежуються цим, метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 1-пропіл, 2-бутил, і 2-метил-2-пропіл.

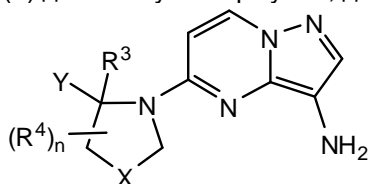
Термін "(1-4C) алкокси", як тут використовується, стосується насичених лінійних або з розгалуженими ланцюгами моновалентних радикалів з одним-чотирма атомами вуглецю, відповідно, де даний радикал перебуває на кисневому атомі.

Термін "(1-4C) гідроксіалкіл", як тут використовується, стосується насичених лінійних або з розгалуженими ланцюгами моновалентних вуглеводних радикалів з одним-чотирма атомами вуглецю, відповідно, де один з водневих атомів замінений OH групою.

Термін "галоген" включає фторо, хлоро, бромо і йодо.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід представляє спосіб одержання сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі, як тут визначено, яка включає:

(a) для сполуки Формули I, де R² є NR^bR^c, реакцію відповідного сполуки формули II



II

з сполукою, що має формулу HNR^bR^c, у присутності зв'язувального реагенту; або

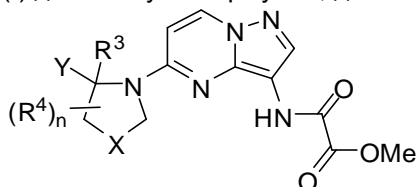
(b) для сполуки Формули I, де R² є NR^bR^c і R^b є H, реакцію відповідної сполуки формули II з сполукою, що має формулу O=C=N-R^c; або

(с) для сполуки Формули I, де R^2 є hetAr^2 або фенільним кільцем, що заміщено, за необхідності, NHSO_2 (1-4С алкілом), реакцію відповідної сполуки Формули II з відповідною сполукою, що має формулу $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}^2$, у присутності зв'язувального реагенту та основи; або

(d) для сполуки Формули I, де R^2 являє собою (1-4С)алкіл, (1-4С)фтороалкіл, CF_3 , (1-4С)гідроксіалкіл, або (3-6С)циклоалкіл, заміщений, за необхідності, (1-4С алкілом), CN , OH , CF_3 , CO_2 (1-4С алкілом) або CO_2H , реакцію відповідної сполуки Формули II з відповідною сполукою, що має формулу $(\text{R}^2\text{CO})_2\text{O}$, у присутності основи; або

(е) для сполуки Формули I, де R^2 являє собою (1-4С)алкіл, (1-4С)фтороалкіл, CF_3 , (1-4С)гідроксіалкіл, або (3-6С)циклоалкіл, що заміщений, за необхідності, (1-4С алкілом), CN , OH , CF_3 , CO_2 (1-4С алкілом) або CO_2H , реакцію відповідної сполуки Формули II з відповідною сполукою, що має формулу $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}^2$, у присутності зв'язувального реагенту та основи; або

(f) для сполуки Формули I, де R^2 є $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, реакцію сполуки формули VII



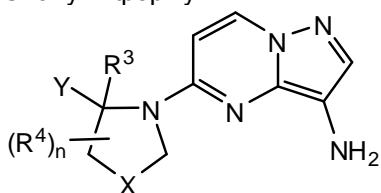
VII

с сполукою, що має формулу HNR^eR^f , у присутності основи; або

(g) для сполуки Формули I, де R^2 є $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$ реакцію сполуки Формули II з метил 2-хлоро-2-оксоацетатом та обробку лужним гідроксидом з одержанням сполуки формули I, де R^g є H ; та видалення або введення будь-якої захисної групи, при необхідності, і, за необхідності, одержання солі.

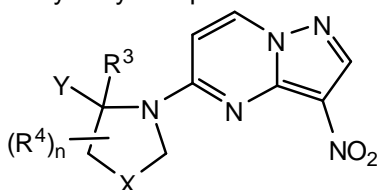
Що стосується способів (а) і (е), приклади підходящих зв'язувальних реагентів включають КДІ (карбоніл діімідазол), фосген, і біс(трихлорометил) карбонат. Дана реакція проводиться, за необхідності, у присутності третинної аміної основи, такого як ДІЕА (діізопропілетиламін). Підходящі розчинники включають діхлорометан, діхлороетан, ТГФ і ДМФ. Реакція проводиться, звичайно, при кімнатній температурі.

Сполуки формули II



II

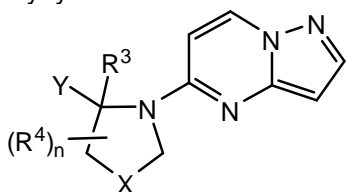
можуть бути отримані шляхом відновлення відповідної сполуки формули III



III

при стандартних відбудовних умовах, наприклад, по реакції сполуки формули II із цинковим пилом при кислотних умовах, таких як у присутності NH_4Cl (насиченого водного), HCl , або оцтової кислоти. Ще один приклад таких стандартних відбудовних умов включає реакцію сполук формули III під атмосферою водню в присутності каталізатора із благородного металу з відповідними сполуками формули II.

Сполуки Формули III можуть бути отримані шляхом нітрації відповідної сполуки, що має формулу IV

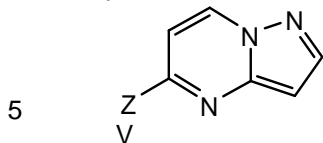


IV

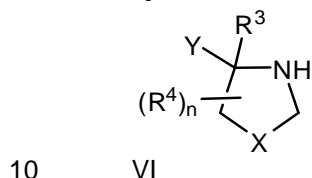
з використанням стандартних умов нітрації, відомих у даній області, наприклад, по реакції

відповідної сполуки Формули IV з азотною кислотою в присутності агента, що активує, такого як ТФОК або концентрованої сірчаної кислоти.

Сполуки формули IV можуть бути отримані шляхом зв'язування відповідної сполуки Формули V



де Z є відщеплюємою групою або атомом, таким як галоген (наприклад, Cl), з відповідною сполукою, що має формулу VI



де R³, R⁴, n, X і Y є такими, як тут визначено, у відповідному розчиннику, такому як спирт (наприклад, н-бутанол або ізопропанол), при підвищених температурах, наприклад, при температурах від 100 до 180 °C, наприклад, при температурі близько 140 °C. Сполуки Формули V є в продажі або можуть бути отримані за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі.

Сполуки формул II і III, як передбачається, є новими і являють собою додатковий варіант цього винаходу.

Що стосується способу (b), придатні розчинники включають діхлорометан, діхлороетан, ТГФ і ДМФ. Реакція звичайно проводиться при кімнатній температурі.

Що стосується способу (c), що придатні зв'язувальні реагенти включають НАТУ, НВТУ, ТВТУ, ДХК (N, N'-Діхлорогексилкарбодіімід), ДІЕК (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбоімід) і будь-які інші амідні зв'язувальні реагенти, добре відомі фахівцям у даній сфері. Підходящі основи включають третинні аміні основи, такі як диізопропілетиламін (ДІЕА) і триетиламін. Підходящі розчинники включають ДМФ і CH₃CN. Дана реакція проводиться, звичайно, при температурах в межах від 0 °C до кімнатної температури.

Що стосується способу (d), підходящі основи включають аміні основи, такі як піридин або триетиламін, і підходящі зв'язувальні реагенти включають НАТУ, НВТУ, ТВТУ, ДХК (N, N'-Діциклогексилкарбодіімід), ДІЕК (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбоімід) і будь-які інші амідні зв'язувальні реагенти, добре відомі фахівцям у даній галузі. Підходящі розчинники включають діхлорометан і діхлороетан. Дана реакція проводиться, звичайно, при температурах в межах від 0 °C до кімнатної температури.

Здатність сполук діяти як TrkA інгібітори може бути продемонстрована за допомогою аналізів, які описані в Прикладі В.

Сполуки Формули I можуть використовуватися для лікування хронічного та гострого болю, включаючи біль, пов'язану з раком, хірургією та переломом кісток. Деякі сполуки, які є інгібіторами TrkA та/або TrkB, можуть бути корисними в лікуванні багатьох видів хвороб, включаючи біль запального характеру, невропатичний біль і біль, пов'язану з раком, хірургією та переломом кісток.

Сполуки Формули I корисні також для лікування різних видів раку, включаючи нейробластоми, рак яєчника та колоректальний рак.

Сполуки Формули I також можна використовувати для лікування запалень і деяких інфекційних захворювань.

Крім того, сполуки Формули I можуть також використовуватися для лікування інтерстиціального циститу (ІЦ), синдрому болісного сечового міхура (БМП), нестримання сечі, астми, анорексії, атопічного дерматиту та псоріазу.

Сполуки Формули I можуть також використовуватися для лікування демієлінізації та дімієлінізації шляхом промотування мієлінізації, живучості нейронів і диференціації олігодендроцитів через блокування взаємодії Sp35-TrkA.

Сполуки Формули I, які є подвійними інгібіторами TrkA і TrkB, можуть бути корисними в лікуванні багатьох видів болю, включаючи біль запального характеру, невропатичний біль, хірургічний біль і біль, пов'язану з раком.

Сполуки Формули I можуть мати терапевтичне застосування в лікуванні захворювань, пов'язаних з кістковою тканиною (таких як ті, що включають резорбцію кісткової тканини). Приклади таких захворювань включають захворювання кісток, що метастазують, розрідження

кістки, індуковане лікуванням, остеопороз, ревматоїдний артрит, алкілюючий спонделоартрит, хвороба Педжета та періодонтоз. Остеопороз може бути пов'язаний з (1) менопаузою в жінок, (2) старінням чоловіків і жінок, (3) субоптимальним ростом кісткової тканини в дитинстві та підлітковому віці, що не дає можливості досягти пікової кісткової маси, та/або (4) розрідженням кісткової тканини, вторинним стосовно інших хворобливих станів, розладам, пов'язаним з харчуванням, лікарською терапією та/або іншими видами медичного лікування.

Інші остеолітичні захворювання, які можуть лікуватися відповідно до цього винаходу, більш локалізовані. Одним прикладом є індукований пухлиною остеоліз, що метастазує. У цьому стані рак кістки або кісткові метастази індукують локалізований остеоліз, що викликає біль, слабкість кісткової тканини та переломи. Такий локалізований остеоліз також дозволяє пухлинам рости до більших розмірів шляхом створення більшого простору для них у кістці та виділення факторів росту з кісткової матриці. Види раку, які, як тепер відомо, викликають індукований пухлиною остеоліз, включають гематологічні злоякісні утворення (наприклад, мієлома та лімфома) і тверді пухлини (наприклад, молочної залози, простати, легенів, нирок і щитовидної залози), які всі передбачається лікувати за допомогою цього винаходу.

Як тут використовується, термін лікування включає профілактику, також як і зцілення існуючого стану.

Відповідно, ще один аспект цього винаходу представляє спосіб лікування хвороб або медичних станів у ссавців, де зазначена хвороба або стан піддається лікуванню інгібітором TrkA та/або TrkB, що включає призначення зазначеному ссавцеві одного або декількох сполук Формули I або їх фармацевтично прийнятних солей у кількості, ефективній для лікування або попередження зазначеного розладу. В окремому варіанті даний винахід представляє спосіб лікування болю, рака, запалення, нейродегенеративної хвороби або інфекції *Trypanosoma cruzi* у ссавця, що включає призначення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті, даний винахід представляє спосіб лікування остеолітичної хвороби в ссавців, що включає призначення зазначеному ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Сполуки цього винаходу можуть використовуватися в комбінації з одним або декількома додатковими ліками, які діють по такому ж самому або іншому механізмі. Таке об'єднане лікування може досягатися шляхом одночасного, послідовного або роздільного використання індивідуальних компонентів даного лікування. Приклади включають протизапальні сполуки, стероїди (наприклад, дексаметазон, кортизон і флутиказон), анальгетики, такі як NSAIDs (наприклад, аспірин, ібупрофен, індометацин і кетопрофен, і опіоїди (такі як морфін), і хіміотерапевтичні агенти.

В галузі медичної онкології нормальною практикою є використання комбінації різних форм терапії для лікування кожного пацієнта від раку. У медичній онкології інший компонент(и) такого об'єднаного лікування на додаток до композицій цього винаходу може представляти, наприклад, хірургію, радіотерапію, хіміотерапію, інгібітори сигнальної трансдукції та/або моноклональні антитіла.

Відповідно, сполуки Формули I можуть використовуватися в комбінації з одним або декількома агентами, обраними з митотичних інгібіторів, алкілюючих агентів, анти-метаболітів, антизмстових ДНК або РНК, інтералкілюючих антибіотиків, інгібіторів факторів росту, інгібіторів сигнальної трансдукції, інгібіторів клітинного циклу, ферментативних інгібіторів, модуляторів ретиноїдного рецептора, протеасомних інгібіторів, інгібіторів топоізомери, модифікаторів біологічної реакції, антигормонів, інгібіторів ангиогенезиса, цитостатичних агентів анти-андрогенів, антитіл проти клітини-мішені, інгібіторів гідроксиметилглутарил-CoA редуктази, і інгібіторів преніл-протеїн трансферази.

Вираз "ефективна кількість" означає кількість сполук, що, при призначенні ссавцеві, що має потребу в такому лікуванні, достатню для (i) лікування або попередження конкретного захворювання, стану або розладу, які можуть лікуватися за допомогою інгібітору TrkA та/або TrkB, (ii) зм'якшення, послаблення або виключення одного або декількох симптомів конкретної хвороби, стану або розладу, або (iii) попередження або затримки початку одного або декількох симптомів конкретної хвороби, стану або розладу, описаних тут.

Кількість сполук Формули I, що буде відповідати зазначеній кількості, буде варіювати залежно від факторів, таких як конкретна сполука, стан хвороби і її тяжкість, ідентичність (наприклад, вага) ссавця, що має потребу в такому лікуванні, але може, проте, бути визначено звичайним чином фахівцем у даній галузі.

Як тут використовується, термін "ссавець" стосується теплокровної тварини, що занедужала або має ризик розвитку хвороби, описаної тут, і включає, але не обмежується цим, морських

свинок, собак, котів, пацюків, мишей, хом'яків і приматів, включаючи людей.

Сполуки даного винаходу можуть використовуватися за будь-якою зручною схемою, наприклад, крізь шлунково-кишковий тракт (наприклад, ректально або перорально), ніс, легені, м'язи або судинну систему, або трансдермально, або шляхом нанесення на шкіру. Сполуки можуть використовуватися у вигляді будь-якої зручної лікарської форми, наприклад, таблеток, порошків, капсул, розчинів, дисперсій, суспензій, сиропів, спреїв, суппозиторіїв, гелів, емульсій, петчей і ін. Такі композиції можуть містити компоненти, звичайні у фармацевтичних препаратах, наприклад, розріджувачі, носії, модифікатори рН, підсолоджувачі, наповнювачі, і інші активні агенти. Якщо необхідно парентеральне застосування, дані композиції будуть стерильними та у формі розчину або суспензії, що підходить для ін'єкції або інфузії. Такі композиції становлять додатковий аспект даного винаходу.

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід представляє фармацевтичну композицію, яка включає сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено вище. В одному варіанті, дана фармацевтична композиція включає сполуку Формули I разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід представляє сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, для використання в терапії, такої як лікування стану, що піддається лікуванню інгібітором або TrkA та/або TrkB, такого, як стан, опосередкований TrkA та/або TrkB, такого як один або кілька станів, які тут описані.

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід представляє використання сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі в терапії стану, що може лікуватися за допомогою інгібітору TrkA та/або TrkB, такого як опосередковане TrkA та/або TrkB стану, такого як стан, визначений вище. В одному варіанті, даний винахід представляє сполуку Формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, для використання в лікуванні болю, рака, запалення, нейродегенеративного захворювання або інфекції *Tyranosoma cruzi*.

В одному варіанті, сполуки даного винаходу вибирається з наступних будь-яких сполук:
[00263] (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіазатидин-1-карбоксамід;

(R)-3-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1,1-діметилсечовина;

(R)-1-трет-бутил-3-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)сечовина;

(R)-1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-фенілсечовина;

(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)ізобутирамід;

(R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксамід;

(R)-N-(5-(4,4-діфторо-2-(3-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіазатидин-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіазатидин-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)морфолін-4-карбоксамід;

N-(5-(2-(3-фторофеніл)-2-метилпіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіазатидин-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(3-хлоро-5-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіазатидин-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіазатидин-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)морфолін-4-карбоксамід;

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідін-1-карбоксамід;

(3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3,4-дигідроксіпіролідін-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метоксіазатидин-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксі-3-метилазатидин-1-карбоксамід;

(R)-1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-(4-фторофеніл)сечовина;

- (R)-1-(4-хлорофеніл)-3-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)сечовина;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-(4-метоксіфеніл)сечовина;
- 5 (R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метоксіазатидин-1-карбоксамід;
- (R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксі-3-метилазатидин-1-карбоксамід;
- 10 (R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)морфолін-4-карбоксамід;
- (S)-трет-бутил 4-(5-((R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилат;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксамід;
- 15 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-ізопропілпіперазин-1-карбоксамід;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-етилпіперазин-1-карбоксамід;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-метилпіперазин-1-карбоксамід;
- 20 N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3,5-діметилпіперазин-1-карбоксамід;
- (S)-трет-бутил 4-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилат;
- 25 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксамід гідрохлорид;
- (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіазатидин-1-карбоксамід;
- (R)-метил 1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл)циклопропанкарбоксилат;
- 30 (R)-1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл)циклопропанкарбонова кислота;
- (S)-N-(5-((R)-2-(3-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід;
- 35 (R)-N-(5-((R)-2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід;
- (R)-N-(5-(2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксамід;
- 40 (R)-N-(5-((R)-2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксамід;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксамід;
- 45 (R)-N-(5-((R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід;
- (R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксамід;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксамід;
- 50 (S)-N-(5-((R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксамід;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)пиваламід;
- (R)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл)азатидин-1-карбоксилат;
- 55 (R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)азатидин-3-карбоксамід;
- (R)-трет-бутил 4-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл)-4-метилпіперидин-1-карбоксилат;
- 60 (R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-

- метилпіперидин-4-карбоксамід;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанамід;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1-
 5 (трифторометил)циклопропанкарбоксамід;
 (R)-1-ціано-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)циклопропанкарбоксамід;
 (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-метилпіролідин-2-карбоксамід;
 10 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-фторо-2-метилпропанамід;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-(ізопропіламіно)тіазол-4-карбоксамід;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-метил-2-(1H-
 15 1,2,4-триазол-1-іл)пропанамід;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піразин-2-карбоксамід;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксамід;
 20 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піколінамід;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-6-метилпіколінамід;
 (R)-5-хлоро-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піколінамід;
 25 (R)-4-хлоро-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піколінамід;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилпіколінамід;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідрокси-2,2-діметилпропанамід;
 30 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1-гідроксициклопропанкарбоксамід;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-метил-2-(метиламіно)пропанамід;
 35 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піримідин-2-карбоксамід;
 (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піколінамід;
 (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилпіколінамід;
 (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1-метил-2-оксо-1,2-
 40 дигідропіридин-4-карбоксамід;
 (R)-6-хлоро-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піколінамід;
 (R)-4-(етилсульфонамідо)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)бензамід;
 45 (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (R)-N-(5-(2-(3-фторофенілі)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1H-піразол-3-карбоксамід;
 (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-6-метоксипіколінамід;
 50 (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)нікотинамід;
 (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)ізонікотинамід;
 (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-6-метилнікотинамід;
 (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-метоксинікотинамід;
 55 (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилізонікотинамід;
 (S)-N-(5-((R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксамід;
 (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-5-метилпіразин-2-
 60 карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1-метил-1H-імідазол-2-карбоксамід;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-(трифторометил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід;

5 (R)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-(трифторометил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-(трифторометил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксамід;

10 (S)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-(трифторометил)феніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксамід;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-фторопіридин-3-іл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід;

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

15 (S)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-метоксіфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід;

(S)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-метоксіфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксамід;

20 (1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан-5-карбоксамід;

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

(1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіциклопентанкарбоксамід;

25 (1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіциклопентанкарбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіциклобутанкарбоксамід;

30 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-N²,N²-діметилоксамід;

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-N²-метилоксаламід;

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)оксаламід;

35 (R)-N¹-циклопропіл-N2-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)оксаламід;

(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-(3-нгідроксіазатидин-1-іл)-2-оксоацетамід;

N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-((S)-3-гідроксіпіролідин-1-іл)-2-оксоацетамід;

40 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-морфоліно-2-оксоацетамід;

(R)-метил 2-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іламіно)-2-оксоацетат;

45 (R)-2-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іламіно)-2-оксооцтова кислота;

та їхні солі.

Окремі приклади солей вищерозглянутих сполук включають кислі сірчаноокислі солі, хлористоводневі солі та трифтороацетатні солі.

Приклади

50 Наступні приклади ілюструють даний винахід. В наданих нижче прикладах всі температури, якщо не застережене інше, представлені в градусах Цельсія. Реактиви придбались в комерційних постачальників, таких як компанія Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI або Maybridge, і використовувалися без додаткового очищення, якщо не застережене інше. Тетрагідрофуран (ТГФ), діхлорометан (ДХМ), метиленхлорид, толуол і діоксан придбались у компанії Aldrich у пляшках Sure/Seal™ і використовувалися в отриманому виді.

55 Реакції, розглянуті нижче, проводилися, загалом, під надлишковим тиском азоту або аргону, або за допомогою осушувального патрона (якщо не зазначене інше) у безводних розчинниках, і реакційні колби були звичайно обладнані гумовими діафрагмами для введення субстратів і реактивів через шприц. Скляний посуд висушували в печі та/або теплом.

60 Колонкова хроматографія проводилася на системі Biotage (виробник: корпорація Duax

Corporation), що має силікагелеву колонку або колонку зі зворотною фазою C-18, або на кремнеземному картриджі SepPak (Waters).

Скорочення в даних прикладах мають наступні значення:

CDI (КДІ)	Карбонілдіімідазол
DIEA(ДІЕА)	Діізопропілетиленамін
DCM (ДХМ)	Діхлорометан
DME (ДМЕ)	Діметоксіетан
DMF (ДМФ)	Діметилформамід
DMSO (ДМСО)	Діметилсульфоксид
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафторофосфат
PS-DMAP (ПС-ДМАП)	Полістирол-зв'язаний діметиламінопіридин
TFA (ТФОК)	Трифтороцтова кислота

5

Приклад А

ELISA аналіз TrkA

Для оцінки TrkA кінзної активності в присутності інгібіторів був використаний імуоферментний твердофазний аналіз (ELISA). Імулонові 4HBX 384-ямкові титраційні мікропланшети (Thermo part #8755) покривалися 0,025 мг/мл розчином поли (Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899). Різні концентрації випробовуваної сполуки, 2,5 нМ TrkA (корпорація Invitrogen Corp., мічений гістидином рекомбінованим TrkA людини, цитоплазматичий домен), і 500 мкМ АТФ інкубували протягом 25 хвилин при кімнатній температурі в покритих планшетах при струшуванні. Буфер для аналізу складався з 25 м MOPS pH 7,5, 0,005% (обсяг/обсяг) Triton X-100 і 5 мМ MgCl₂. Реакційну суміш видаляли із планшета шляхом промивання PBS, що містить 0,1% (обсяг/обсяг) Tween 20. Фосфорильований продукт реакції виявляли з використанням 0,2 мкг/мл фосфотірозин-специфічного моноклонального антитіла (клон PY20), кон'югованого з пероксидазою хрому разом з пероксидажною субстратною системою TMB Peroxidase Substrate System (KPL). Після додавання 1М фосфорної кислоти інтенсивність забарвлення хромогенного субстрату аналізувалася кількісно по оптичній щільності при 450 нм. Значення IC₅₀ обчислювалися з використанням припасування способом 4 або 5-параметричної логістичної кривої.

У цьому аналізі сполуки даного винаходу мали середнє значення IC₅₀ нижче 1000 нМ. Деякі сполуки мали середнє значення IC₅₀ нижче 100 нМ. У Таблиці 1 представлені специфічні значення IC₅₀ для сполук цього винаходу, тестованих у даному аналізі.

Таблиця 1

Номер приклада	TrkA Elisa фермент IC ₅₀ (нМ)
1	20.7
2	15.8
3	22.2
4	5
5	12.1
6	19.2
7	77.5
8	13.7
9	820.8
10	187.9
11	171
12	26.5
13	32.2
14	9.7
15	13.3
16	27.5
17	19.7
18	4.6

Таблиця 1

Номер приклада	TrkA Elisa фермент IC ₅₀ (нМ)
19	10.1
20	4.8
21	27.9
22	11.5
23	41.7
24	55
25	82.3
26	45
27	106.7
28	57.4
29	98
30	153.7
31	88.3
32	115.6
33	4.7
34	98.2
35	20.2
36	18
37	8.7
38	85.5
39	25.7
40	30.8
41	4.1
42	28.3
43	11.7
44	13.4
45	6.3
46	37.3
47	190.3
48	15.3
49	29.2
50	12.4
51	5.2
52	4.2
53	31
54	14.2
55	3.1
56	14.4
57	2.2
58	3.1
59	1.7
60	4.2
61	4
62	4
63	1.7
64	7.5
65	16.5
66	52.5
67	3
68	4
69	6.2
70	55.6
71	3.5

Таблиця 1

Номер приклада	TrkA Elisa фермент IC ₅₀ (нМ)
72	45.5
73	8.5
74	15.3
75	7.4
76	53.3
77	71.8
78	47
79	5.7
80	320.2
81	8
82	6.6
83	35.4
84	3.2
85	5.7
86	14
87	14.6
88	156.1
89	896.1
90	11.3
91	10.2
92	107.4
93	28.5
94	20.3
95	42.5
96	27.4
97	47.45
98	7.65
99	4.65
100	15.85
101	10.1
102	12.75
103	82.4
104	7.65
105	4.7

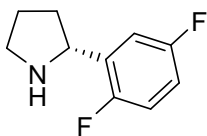
Приклад В

TrkA і TrkB Omnia аналіз

- Trk ферментативна селективність оцінювалася з використанням реактивів Omnia™ Kinase Assay від корпорації Invitrogen Corp. Фермент (або TrkA або TrkB від корпорації Invitrogen Corp.) і випробовувана сполука (різні концентрації) інкубували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі в 384-ячковому білому поліпропіленовому планшеті (Nunc каталог# 267462). Потім у планшет вводили Omnia Туг пептид #4 (для TrkA) або #5 (для TrkB), так само як і АТФ. Кінцеві концентрації були наступними: 20 нМ фермент, 500 мкМ АТФ для TrkA аналізу або 1 мМ АТФ для TrkB аналізу, 10 мкМ пептидного субстру. Буфер для аналізу складався з 25 мМ MOPS рН 7,5, 0,005% (обсяг/обсяг) Triton X-100 і 5мМ MgCl₂. Утворення фосфорілизованого пептиду постійно контролювалося протягом 70 хвилин з використанням мікропланшетного рідера Molecular Devices FlexStation II³⁸⁴ (збудження = 360 нм; емісія = 485 нм). Початкові швидкості обчислювалися по ходу кривих. IC₅₀ значення потім визначалися із цих швидкостей з використанням припасування способом 4 або 5-параметричної логістичної кривої.

У цьому аналізі сполуки даного винаходу мали середнє значення IC₅₀ нижче 1000 нМ. Деякі сполуки мали середнє значення IC₅₀ нижче 100 нМ.

Спосіб одержання А



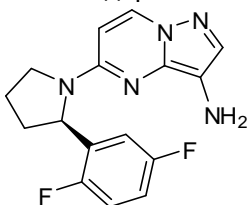
Одержання (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідина

Стадія А: Одержання (R)-трет-бутил 2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-карбоксилату: Розчин трет-бутилпіролідин-1-карбоксилату (20 г, 116,8 ммоль) і (-)-спартеїна (32,9, 140 ммоль) в МТБЕ метил-трет-бутил етил (360 мл) прохолоджували до -78°C , і втор-BuLi (100 мл, 140 ммоль, 1,4 М у циклогексані) вводили по краплях через канюлю, підтримуючи внутрішню температуру на рівні нижче -70°C . Результуючий розчин перемішували протягом 3 годин при -78°C , з наступним додаванням розчину ZnCl_2 (93,4 мл, 93,4 ммоль, 1М в Et_2O) по краплях при швидкому перемішуванні, підтримуючи внутрішню температуру на рівні нижче -65°C . Результуючу світлу суспензію перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і потім підігрівали до кімнатної температури. Результуючу суміш завантажували 2-бromo-1,4-діфторобензолом (14,5 мл, 128 ммоль), потім $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,31 г, 5,8 ммоль) і $t\text{-Bu}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ (2,03 г, 7,0 ммоль) однією порцією. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додавали 10,5 мл розчину NH_4OH , і дану реакційну суміш перемішували ще протягом години. Результуючу суспензію фільтрували через целіт (CELITE) і промивали Et_2O (1 л). Фільтрат промивали HCl (0,5 л, 1М водн.) і розсоллом. Органічний шар фільтрували та концентрували, та неочищений продукт піддавали очищенню способом колоночної (кремнезем) хроматографії з елюванням 5-10% EtOAc /гексани з одержанням продукту (R)-трет-бутил 2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи (23,9 г, 72% вихід).

Стадія В: Одержання (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину: До (R)-трет-бутил 2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-карбоксилату (23,9 г, 84,4 ммоль) додавали 56,2 мл 4N HCl (діоксан). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин додавали 200 мл ефіру, і дану суміш перемішували протягом 10 хвилин. Результуючу суспензію фільтрували, з одержанням хлористоводневої солі даного продукту у вигляді білої твердої речовини (17,2 г). Для одержання вільної основи продукт солі HCl диспергировали в суміші EtOAc (200 мл) і розчину NaOH (100 мл, 2 N водн.) Шари розділяли, та водний шар екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні екстракти фільтрували та концентрували з одержанням необхідного продукту у вигляді рідини (13,2 г, 85% вихід).

Стадія С: Визначення енантіомерного надлишку (е.н.%) (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину: До розчину в етанолі (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину додавали надлишок N-(2,4-динітро 5-фторофеніл)-L-аланін аміду (ФДАА, реактив Мерфи). Дану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом приблизно двох хвилин. Після охолодження до кімнатної температури дану реакційну суміш розбавляли ацетонітрилом і ін'єктировали в систему для високоефективної рідинної хроматографії (ВЕЖХ) (YMC ODS-AQ 4.6 \times 50 мм 3 мкм 120Å стовпчик; рухлива фаза: 5-95% розчинник В в А; розчинник А: H_2O / 1% IPA/ 10 мМ ацетат амонію, і розчинник В: ACN /1% IPA/10 мМ ацетат амонію; швидкість потоку: 2 мл/хв) для визначення енантіомерного надлишку даного продукту шляхом обчислення площ піків двох утворених діастеромерних похідних. Був отриманий 1:1 рацемічний зразок відповідно до такою ж самою описаною тут процедурою, що заміняє (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин (rac)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин. Значення е.н.% даного отриманого продукту, як описано вище, становило $> 93\%$.

Спосіб одержання В



Одержання (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну

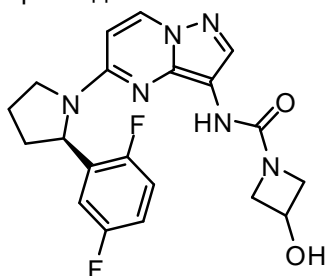
Стадія А: Одержання (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідину: У реакційній трубці високого тиску змішували 5-хлорпіразоло[1,5-а]піримідин (4,2 г, 27 ммоль), (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин (спосіб одержання А; 5,3 г, 29 ммоль), безводний н-бутанол (5 мл, 55 ммоль), і ДІЕА (DIEA) (9,5 мл, 55 ммоль). Жовтувату суспензію герметизували та нагрівали на оливній бані (160°C) протягом ночі. Дану реакційну суміш прохолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc (250 мл), і фільтрували, обполіскуючи тверду фазу EtOAc . Фільтрат (330 мл) промивали водою (2 \times 150 мл), розсоллом (100 мл), концентрували та

очищали способом кремнеземної хроматографії з елюванням 2:1 EtOAc/гексани з одержанням продукту у вигляді яскравої жовтуватої твердої речовини (5,6 г, 68% вихід).

Стадія В: Одержання (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)-3-нітропіразоло[1,5-а]піримідину: (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин (3,3 г, 10,99 ммоль), розчиняли в 25 мл ТФОК при кімнатній температурі з одержанням прозорого жовтуватого розчину, потім до даного розчину при швидкому перемішуванні по краплях додавали азотну кислоту (3,434 мл, 54,94 ммоль). Після додавання реакційну суміш перемішували ще протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, потім гасили шляхом виливання на лід при швидкому перемішуванні. Результуючу жовтувату суспензію фільтрували, обполіскували водою, потім тверду фазу розтирали з MeOH (50 мл, при короткій обробці ультразвуком), і піддавали вакуум-фільтрації, з одержанням чистого продукту у вигляді тонкого білуватого порошку (2,2 г, 58% вихід).

Стадія С: Одержання (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну: До жовтуватого розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)-3-нітропіразоло[1,5-а]піримідину (2,3 г, 6,66 ммоль), в 1:1 суміші MeOH/DCM (30 мл/30мл) додавали цинкову пил (4,36 г, 66,6 ммоль) [<10 мікрон, Aldrich] при перемішуванні. До цієї суспензії при швидкому перемішуванні по краплях додавали насичений водяний розчин NH₄Cl (30 мл). Після того як додавання NH₄Cl було завершено, дану реакційну суміш прохолоджували до кімнатної температури та перемішували ще 15 хвилин. Реакційну суміш розбавляли діхлорометаном (DCM) (50 мл) і фільтрували через папір GF/F, споліскуючи вологий корж за допомогою DCM. Органічний шар фільтрату відокремлювали, і водний шар екстрагували DCM (2 × 50 мл). Органічні шари об'єднували, промивали розсолем (100 мл), осушали над Na₂SO₄, і концентрували, з одержанням, по суті, чистого продукту у вигляді коричнюватої пінистої твердої речовини (2,08 г, 99% вихід), що було використано без додаткового очищення.

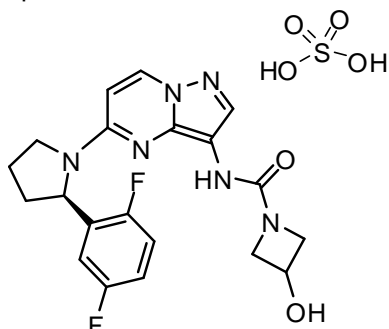
Приклад 1



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

До ДХМ (1,0 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 50 мг, 0,16 ммоль) додавали КДІ (39 мг, 0,24 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією. Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали азатидин-3-ол гідрохлорид (35 мг, 0,32 ммоль) [придбаний у фірми Oakwood] з наступним додаванням ДІЕА (0,083 мл, 0,48 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин дану реакційну суміш концентрували та безпосередньо очищали способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням сумішшю 5 -48% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (66 мг, 100% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z = 415.2 (M+H).

Приклад 1A



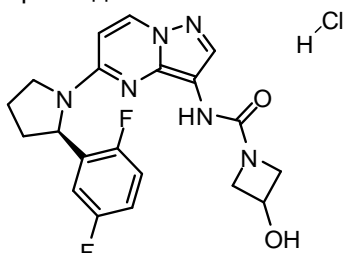
(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл))-3-гідроксіязатидин-1-карбоксамід сульфат

До розчину (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-

гідроксіазатидин-1-карбоксаміду (44 мг, 0,11 ммоль) у метанолі (3 мл) при кімнатній температурі додавали сірчану кислоту в метанолі (531 мкл, 0,11 ммоль). Результуючий розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім концентрували з одержанням (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіазатидин-1-карбоксамід

5 сульфату (38 мг, 0,074 ммоль, 70 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини

Приклад 1В

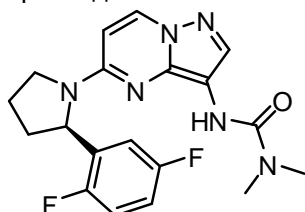


(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіазатидин-1-карбоксамід гідрохлорид

10 До розчину в метанолі (1 мл) (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіазатидин-1-карбоксаміду (5,2 мг, 0,013 ммоль) додавали HCl у вигляді розчину у діоксані (30 мкл). Через 30 хвилин дану реакційну суміш концентрували з одержанням (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)-3-гідроксіазатидин-1-карбоксамід гідрохлориду (5,7 мг, 0,013 ммоль, 101 % вихід) у вигляді

15 твердої речовини жовтого кольору.

Приклад 2

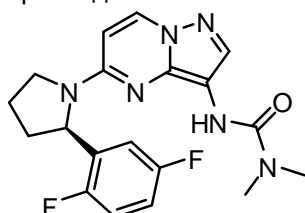


(R)-3-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1,1-діметилсечовина

20 ДО ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 30 мг, 0,095 ммоль) додавали КДІ (31 мг, 0,19 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією. Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали диметиламін (0,095 мл × 2 N ТГФ, 0,19 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім концентрували, і залишок піддавали прямому

25 очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 0-60% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (33 мг, 90% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 387.2$ (M+H).

Приклад 2А

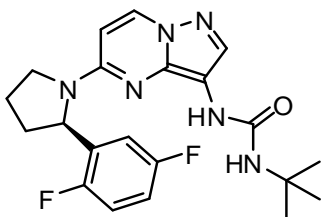


30 (R)-3-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-1,1-діметилсечовина гідрохлорид

До розчину в метанолі (1 мл) (R)-3-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1, 1-діметилсечовини (8,5 мг, 0,022 ммоль) додавали HCl у вигляді розчину у діоксані (30 мкл). Через 30 хвилин дану реакційну суміш концентрували з одержанням (R)-3-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1,1-діметил сечовини

35 гідрохлориду (6,7 мг, 0,016 ммоль, 72 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

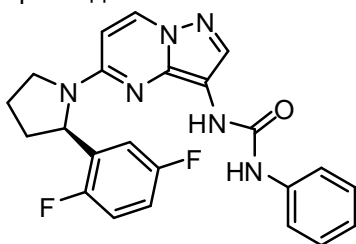
Приклад 3



(R)-1-трет-бутил-3-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)сечовина

- До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 25 мг, 0,079 ммоль) по краплях при кімнатній температурі додавали 2-ізоціанато-2-метилпропан (9,4 мг, 0,095 ммоль) з наступним додаванням ДІЕА (0,028 мл, 0,16 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 4 годин, потім концентрували, і залишок безпосередньо очищали способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елююванням 5-65% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (27 мг, 82% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 415.1$ ($M+H$).

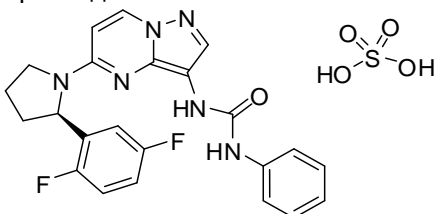
Приклад 4



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

- До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 25 мг, 0,079 ммоль) при кімнатній температурі по краплях додавали ізоціанатобензол (19 мг, 0,16 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин, потім концентрували, і залишок безпосередньо очищали способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елююванням 5-60% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді блідо-жовтуватої твердої речовини (30 мг, 87% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 435.2$ ($M+H$).

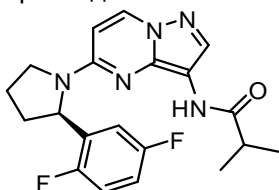
Приклад 4А



(R)-1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-3-фенілсечовина сульфат

- До розчину (R)-1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-фенілсечовини (10,1 мг, 0,0232 ммоль) у метанолі (0,5 мл) при кімнатній температурі додавали сірчану кислоту в метанолі (232 мкл, 0,0232 ммоль). Результуючий розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім концентрували з одержанням (R)-1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-фенілсечовини сульфату (12 мг, 0,0225 ммоль, 96,9 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Приклад 5

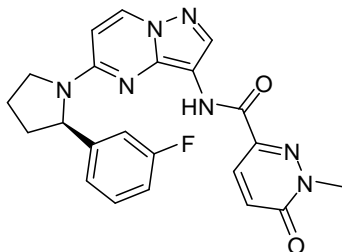


(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл) ізобутірамід

- ДХМ (0,5 мл) розчин (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 20 мг, 0,063 ммоль) прохолоджували на крижаній бані, потім

додавали ангідрид ізомасляної кислоти (11,0 мг, 0,070 ммоль) і піридин (10 мг, 0,12 ммоль) по краплях. Дану реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш безпосередньо очищали способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елююванням 5-60% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватої пінистої твердої речовини (17 мг, 71%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 386.2$ (M+H).

Приклад 6



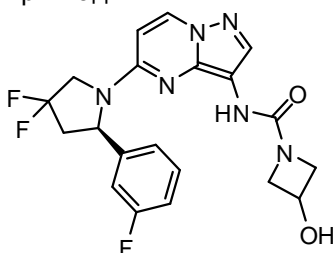
(R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксамід

Стадія А: Одержання (R)-5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну: Отриманий у відповідності зі способом одержання В, із заміщенням (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину на Стадії А (R)-2-(3-фторофеніл)піролідіном.

Стадія В: Одержання (R)-2-(3-фторофеніл)піролідину: Отриманий у відповідності зі способом одержання А, із заміщенням 2-бromo-1, 4-діфторобензолу 1-бromo 3-фторобензолом на Стадії А.

Стадія С: Одержання (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксаміду: До суміші (R)-5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]-піриміди-3-аміна (30 мг, 0,10 ммоль), 1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-карбоновой кислоти (34 мг, 0,22 ммоль), і НАТУ (84 мг, 0,22 ммоль) додавали 0,8 мл ДМФ з одержанням розчину. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до даної реакційної суміші додавали по краплях ДІЕА (0,053 мл, 0,30 ммоль). Дану реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Результуючу тонку жовтувату суспензію з реакційної суміші відфільтровували, обполіскували спочатку ДМФ і потім ефіром з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (14,4 мг, 33% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 434.2$ (M+H).

Приклад 7



(R)-N-(5-(4,4-діфторо-2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин-1-карбоксамід

Стадії А1-А6: Одержання (R)-4,4-діфторо-2-(3-фторофеніл)-піролідину:

Стадія А1. Одержання (R)-3-(трет-бутилдіметилсілілокси)-5-(3-фторофеніл)-3,4-дигідро-2Н-Піролу: (3-фторофеніл)магній бромід (203,2 мл × 0,5 М ефір, 102 ммоль) повільно додавали (через шприц) до розчину (R)-3-(трет-бутилдіметилсілілокси)-4-хлоробутаннітрилу (9,5 г, 40,6 ммоль) в 120 мл МТВЕ. Дану реакційну суміш перемішували протягом двох годин і потім повільно протягом 15 хвилин додавали ДМЕ (35 мл), з наступним додаванням EtOH (23 мл). Після перемішування протягом ночі до реакційної суміші додавали розсіл і 1 М NaOH (по 50 мл кожного). Після перемішування протягом однієї години дану реакційну суміш фільтрували через целіт, обполіскували тверду фазу EtOAc. Фільтрат промивали 1 N NaOH і розсоллом, фільтрували через фільтрувальний папір для розділення фаз і концентрували з одержанням неочищеного продукту, що переносився на наступну стадію без додаткового очищення (12,8 г, 107% вихід).

Стадія А2. Одержання (3R,5R)-5-(3-фторофеніл)піролідин-3-олу: (R)-3-(трет-бутилдіметилсілілокси)-5-(3-фторофеніл)-3,4-дигідро-2Н-Пірол (5,0 г, 17,0 ммоль) розчиняли в 50 мл метанолу та 10 мл AcOH, і прохолоджували до -40 °C. Малими порціями повільно додавали

NaBH₄ (1,6 г, 43 ммоль). Дану реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури. Більшу частину розчинника видаляли способом роторного випарювання. Реакційну суміш розчиняли в 200 мл EtOAc, промивали 1 N NaOH, і фільтрували через фільтрувальний папір для розділення фаз, і концентрували. Неочищений продукт розчиняли в 20 мл 2 N HCl у діоксані. Реакційну суміш концентрували, розчиняли в 200 мл EtOAc, промивали 1 N NaOH, фільтрували та концентрували, з одержанням неочищеного продукту, що переносили на наступну стадію без додаткового очищення (2,93 г, 95% вихід).

Стадія А3. Одержання (2R,4R)-трет-бутил 2-(3-фторофеніл)-4-гідроксіпіролідін-1-карбоксилату: До суміші (3R,5R)-5-(3-фторофеніл)піролідін-3-ола (3,4 г, 18,8 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонату (4,91 г, 22,5 ммоль), і ПС-ДМАП (2,29 г, 18,8 ммоль) додавали 100 мл ДХМ і 50 мл ТГФ, і дану реакційну суміш витримували протягом одного тижня з періодичною обробкою ультразвуком. Суміш фільтрували, концентрували та очищали способом кремнеземної колоночної хроматографії, з елююванням 2-10% MeOH/ДХМ з одержанням чистого продукту (4 г, 76% вихід).

Стадія А4. Одержання (R)-трет-бутил 2-(3-фторофеніл)-4-оксопіролідін-1-карбоксилату: (2R,4R)-трет-бутил 2-(3-фторофеніл)-4-гідроксіпіролідін-1-карбоксилат (1,4 г, 4,98 ммоль) і періодинат Десса-Мартіна (Dess-Martin) (2,53 г, 5,97 ммоль) змішували в 50 мл ДХМ і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Для обробки, 20 мл 1N NaOH додавали до реакційної суміші та перемішували протягом 30 хвилин, потім додавали 20 мл розсолу. Дану реакційну суміш екстрагували декількома порціями ДХМ. Об'єднані органічні екстракти фільтрували через фільтрувальний папір для розділу фаз, концентрували та очищали способом хроматографії з зворотною фазою, з елююванням 20-70% ацетонітрил/вода з одержанням продукту у вигляді оливи жовтого кольору (600 мг, 43% вихід.)

Стадія А5. Одержання (R)-трет-бутил 4,4-діфторо-2-(3-фторофеніл)піролідін-1-карбоксилату (R)-трет-бутил 2-(3-фторофеніл)-4-оксопіролідін-1-карбоксилат (200 мг, 0,72 ммоль) і Bis(2-метоксіетил)аміносірчаний трифторид (238 мг, 1,07 ммоль) змішували в 25 мл ДХМ і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.

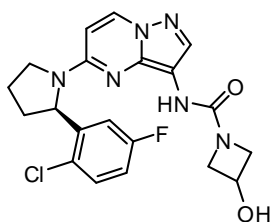
Для обробки додавали 5 мл 1N NaOH, і дану реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, обполіскували ДХМ. До фільтрату додавали розсіл (2 мл), і суміш фільтрували через фритту для розділу фаз Biotage (Biotage Phase Separator frit), промивали декількома порціями діхлорометану. Об'єднані органічні екстракти концентрували та очищали способом хроматографії зі зворотною фазою, з елююванням 20-90% ацетонітрил/вода з одержанням продукту у вигляді прозорої оливи (180 мг, 83%).

Стадія А6. Одержання (R)-4,4-діфторо-2-(3-фторофеніл) піролідину: До (R)-трет-бутил 4,4-діфторо-2-(3-фторофеніл) піролідін-1-карбоксилату (180 мг, 0,6 ммоль у реакційній трубці високого тиску додавали розчин HCl (2 мл, 4 N діоксан, 8 ммоль), потім реакційну суміш герметизували та нагрівали при 60 °C протягом 4 годин. Для обробки дану реакційну суміш виливали в суміш льоду та 1 M NaOH, і екстрагували декількома порціями EtOAc. Об'єднані органічні екстракти фільтрували через фільтрувальний папір для розділення фаз (Phase Separator filter paper) і концентрували з одержанням кінцевого продукту у вигляді прозорої оливи, що використовувалося на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія В: Одержання (R)-5-(4,4, діфторо-2-(3-фторофеніл) піролідін-1-іл)піразоло-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну: Отриманий у відповідності зі способом одержання В, із заміщенням (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину на Стадії 1 (R)-4,4, діфторо-2-(3-фторофеніл)-піролідіном.

Стадія С: Одержання (R)-N-(5-(4,4-діфторо-2-(3-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіазатидин-1-карбоксаміду: До ДХМ (0,7 мл) розчину (R)-5-(4,4, діфторо-2-(3-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (25 мг, 0,074 ммоль) додавали однією порцією КДІ (18 мг, 0,11 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали азатидин-3-ол гідрохлорид (16 мг, 0,15 ммоль), потім ДІЕА (0,039 мл, 0,22 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім концентрували, і залишок безпосередньо очищали способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елююванням 0-45% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватої оливи (15 мг, 48% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z = 433.1 (M+H).

Приклад 8



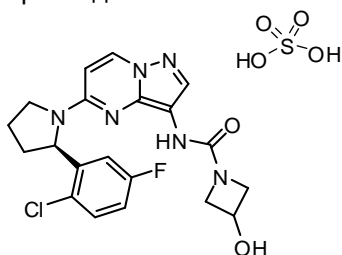
(R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязатидин-1-карбоксамід

5 Стадія А: Одержання (R)-5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну: Отриманий у відповідності зі способом одержання В, із заміщенням (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину на Стадії 1 (R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідіном.

Стадія В: Одержання (R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідину: Отримане по способу одержання А, із заміщенням 2-бромо-1, 4-діфторобензолу 2-бромо-1-хлоро-4-фторобензолом на Стадії А.

10 Стадія С: Одержання (R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязатидин 1-карбоксаміду: До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (30 мг, 0,090 ммоль) додавали при кімнатній температурі КДІ (29 мг, 0,18 ммоль) однією порцією. Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали азатидин-3-ол гідрохлорид (20 мг, 0,18 ммоль), потім ДІЕА (0,047 мл, 0,27 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-50% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (33 мг, 85% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 431.1$ (M+H).

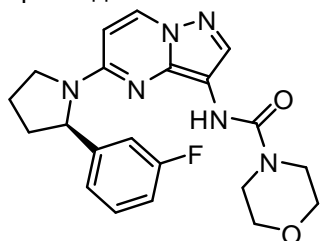
20 Приклад 8А



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

25 До розчину (R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин 1-карбоксаміду (11,1 мг, 0,0258 ммоль) у метанолі (1 мл) при кімнатній температурі додавали сірчану кислоту в метанолі (258 мкл, 0,0258 ммоль). Результуючий розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім концентрували з одержанням (R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин-1-карбоксамід сульфату (10 мг, 0,0189 ммоль, 73.4 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

30 Приклад 9



(R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл) морфолін-4-карбоксамід

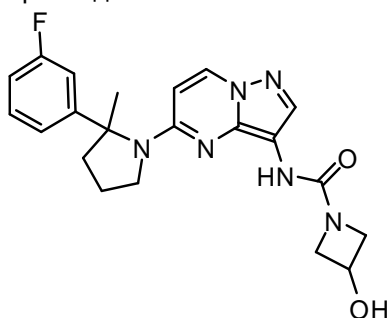
35 Стадія А: Одержання (R)-5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну: Отриманий у відповідності зі способом одержання В, із заміщенням (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину на Стадії А (R)-2-(3-фторофеніл)піролідіном.

40 Стадія В: Одержання (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл) морфолін-4-карбоксаміду: До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (50 мг, 0,17 ммоль) додавали однією порцією при кімнатній температурі КДІ (41 мг, 0,25 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією

додавали морфолін (22 мг, 0,25 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-54% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (69 мг, 100% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 411.2$ (M+H).

5

Приклад 10



N-(5-(2-(3-фторофеніл)-2-метилпіролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязатидин-1-карбоксамід

10 Стадія А: Одержання трет-бутил 4-(3-фторофеніл)-4-оксобутилкарбамату: У круглодонну колбу завантажували трет-бутил 2-окспіролідін-1-карбоксилат (2,2 г, 11,9 ммоль) і ТГФ (25 мл). Суміш спочатку прохолоджували до -78°C , потім повільно, протягом 15 хвилин додавали (3-фторофеніл)магній бромід (17,8 мл, 17,8 ммоль, 1,0 М розчин у ТГФ). Дану суміш перемішували протягом 3 годин, і за цей час температура бані зросла від -78°C до -10°C .
15 Реакцію гасили шляхом покрпельного додавання 1N HCl (2 мл), і суміш підігрівали до кімнатної температури, потім додавали EtOAc і воду. Після відділення органічного шару водний шар тричі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари обсушували над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням продукту у вигляді прозорої оливи.

20 Стадія В: Одержання 5-(3-фторофеніл)-3,4-діхлородигідро-2Н-Піролу: Неочищений трет-бутил 4-(3-фторофеніл)-4-оксобутилкарбамат спочатку розчиняли в 10 мл CH_2Cl_2 , потім додавали 10 мл 4N HCl (діоксан). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і фільтрували з одержанням HCl солі необхідного продукту у вигляді білої твердої речовини (~ 2 г). Для одержання продукту у вигляді вільної основи EtOAc і насичений NaHCO_3 (водн.) розчин додавали до HCl солі даного продукту. Після відділення органічного шару водний шар тричі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти обсушували над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням 5-(3-фторофеніл)-3,4-дигідро-2 Н-Піролу (1,46 г, 75%).

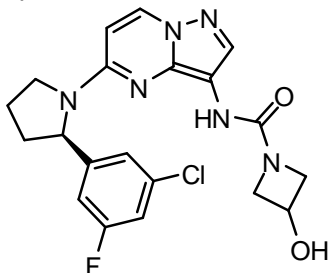
30 Стадія С: Одержання 2-(3-фторофеніл)-2-метилпіролідину: Розчин 5-(3-фторофеніл)-3,4-дигідро-2Н-Піролу (6,1 г, 37,4 ммоль) в 100 мл ТГФ прохолоджували до -78°C , і протягом 5 хвилин по краплях додавали диетиловий ефір трифтороборної кислоти (9,47 мл, 74,8 ммоль). Результуючу мутну реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 40 хвилин. По краплях протягом 10 хвилин додавали MeLi (1,6 М у диетиловому ефірі, 46,7 мл, 74,8 ммоль). Дану суміш перемішували при -78°C протягом ще 2 годин, потім підігрівали до кімнатної температури протягом ночі. Для обробки, до даної реакційної суміші додавали воду та EtOAc, і водний шар підкисляли розчином HCl. Після відділення та відкидання органічного шару водний шар підлужували NaOH (6 N, водн.) до pH = 12 і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти обсушували над Na_2SO_4 і концентрували з одержанням суміші необхідного продукту (2-(3-фторофеніл)-2-метилпіролідину) і вихідного матеріалу (4,3 г, 1,3:1 необхідний продукт: вихідний матеріал, 37% вихід). Неочищений продукт був використаний на наступній стадії без
40 якого-небудь додаткового очищення.

Стадія D: Одержання 5-(2-(3-фторофеніл)-2-метилпіролідина 1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну: Отриманий у відповідності зі способом одержання В, із заміщенням (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину на Стадії 1 2-(3-фторофеніл)-2-метилпіролідином.

45 Стадія Е: Одержання N-(5-(2-(3-фторофеніл)-2-метилпіролідину 1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязатидин-1-карбоксаміду: До ДХМ (0,7 мл) розчину 5-(2-(3-фторофеніл)-2-метилпіролідину-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (25 мг, 0,08 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (20 мг, 0,12 ммоль). Після перемішування протягом однієї години однією порцією додавали азатидин-3-ол гідрохлорид (20 мг, 0,12 ммоль), потім ДІЕА (0,028 мл, 0,16 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 30
50 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 0-60% ацетонітрил/вода з одержанням

кінцевого продукту у вигляді жовтуватої оливи (18 мг, 55% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 411.2$ (M+H).

Приклад 11



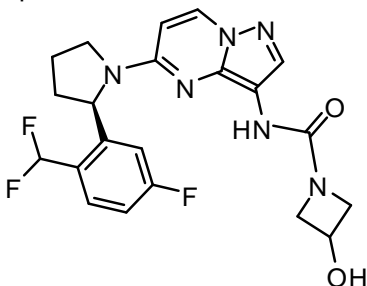
5 (R)-N-(5-(2-(3-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин-1-карбоксамід

Стадія А: Одержання (R)-5-(2-(3-хлоро-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну: Отриманий у відповідності зі способом одержання В, із заміщенням (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину на Стадії А (R)-2-(3-хлоро-5-фторофеніл)піролідинном.

10 Стадія В: Одержання (R)-2-(3-хлоро-5-фторофеніл) піролідину: Отримане у відповідності зі способом одержання А, із заміщенням 2-бromo-1, 4-діфторобензолу 1-бromo-3-хлоро-5-фторобензолом на Стадії А.

15 Стадія С: Одержання (R)-N-(5-(2-(3-хлоро-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин-1-карбоксаміду: До ДХМ (0,7 мл) розчину (R)-5-(2-(3-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (20 мг, 0,06 ммоль, отриманого як описано в наступному розділі) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (20 мг, 0,12 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали азатидин-3-ол гідрохлорид (20 мг, 0,18 ммоль), потім ДІЕА (0,032 мл, 0,18 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом ночі перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 0-60% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини (29 мг, 74% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 431.2$ (M+H).

Приклад 12



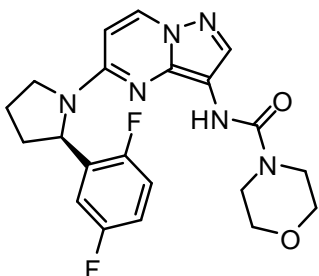
25 (R)-N-(5-(2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин-1-карбоксамід

Стадія А: Одержання (R)-5-(2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну: Отриманий у відповідності зі способом одержання В, із заміщенням (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину на Стадії А (R)-2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідинном.

30 Стадія В: Одержання (R)-2-(3-хлоро-5-фторофеніл)піролідину: Отримане у відповідності зі способом одержання А, із заміщенням 2-бromo-1,4-діфторобензолу 2-бromo-1-(діфторометил)-4-фторобензолом на Стадії А.

35 Стадія С: Одержання (R)-N-(5-(2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин-1-карбоксаміду: До ДХМ (0,6 мл) розчину (R)-5-(2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-аміну (10 мг, 0,028 ммоль, отриманого як описано в наступному розділі) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (9 мг, 0,056 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали азатидин-3-ол гідрохлорид (6 мг, 0,056 ммоль), потім ДІЕА (0,015 мл, 0,084 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом ночі перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 0-50% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини. МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 447.2$ (M+H).

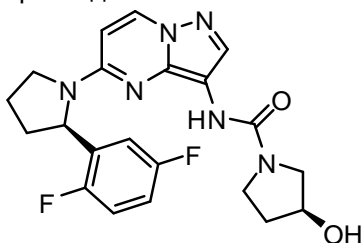
Приклад 13



(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)морфолін-4-карбоксамід

До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 30 мг, 0,095 ммоль) однією порцією при кімнатній температурі додавали КДІ (31 мг, 0,19 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали морфолін (17 мг, 0,19 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елююванням 5 -55% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (37 мг, 91% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 429.2$ (M+H).

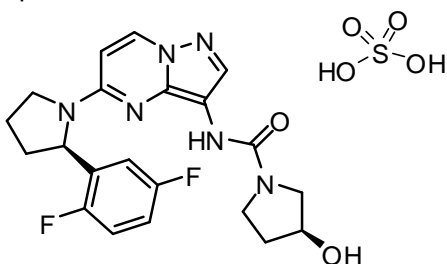
Приклад 14



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

До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 30 мг, 0,095 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (31 мг, 0,19 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали (S)-піролідин-3-ол (17 мг, 0,19 ммоль) [придбаний у фірми Suven Life Sciences]. Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елююванням 0-50% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (30 мг, 74% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 429.2$ (M+H).

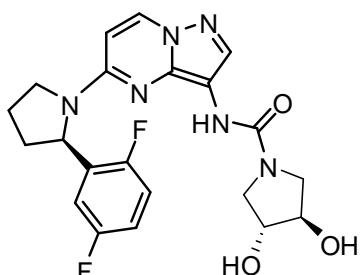
Приклад 14А



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід сульфат

До розчину (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксаміду (4,5 мг, 0,011 ммоль) у метанолі (1 мл) при кімнатній температурі додавали сірчану кислоту в MeOH (105 мкл, 0,011 ммоль). Результуючий розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім концентрували з одержанням (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід сульфату (5,2 мг, 0,0099 ммоль, 94 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

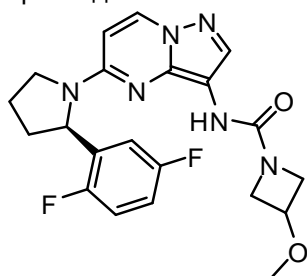
Приклад 15



(3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3,4-дигідроксіпіролідин-1-карбоксамід

До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 26 мг, 0,08 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (27 мг, 0,16 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали (3R,4R)-піролідин-3, 4-діол (17,3 мг, 0,16 ммоль) [отриманий шляхом депротектування бензилу наявного у продажу (3R,4R)-1-бензилпіролідин-3, 4-діола]. Декілька крапель ДМСО додавали для одержання прозорого реакційного розчину. Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 0-45% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (27 мг, 74% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 445.2$ (M+H).

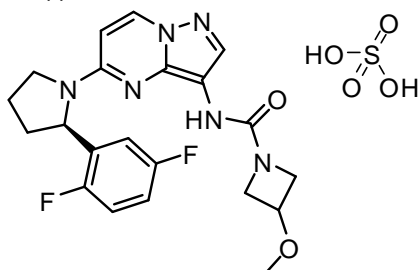
Приклад 16



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

До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 30 мг, 0,095 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (31 мг, 0,19 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали 3-метоксіязетидин 2,2, 2-трифтороацетат (38 мг, 0,19 ммоль) [отриманий шляхом N-депротектування наявного в продажі трет-бутил 3-метоксіязетидин-1-карбоксилату з використанням ТФОК у диметилхлорометані], з наступним додаванням ДІЕА (0,050 мл, 0,29 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 0-55% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (34 мг, 83% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 429.2$ (M+H).

Приклад 16А

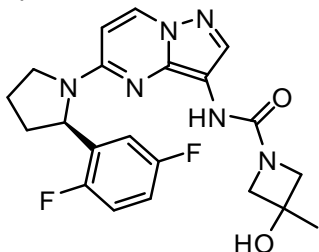


(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метоксіязетидин-1-карбоксамід сульфат

До розчину (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метоксіязетидин-1-карбоксаміду (6,2 мг, 0,014 ммоль) у метанолі (1 мл) при кімнатній температурі додавали сірчану кислоту в метанолі (145 мкл, 0,014 ммоль). Результуючий розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім концентрували з одержанням (R)-N-(5-(2-(2,5-

діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метоксіязетидін 1-карбоксамід сульфату (7,2 мг, 0,014 ммоль, 94 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

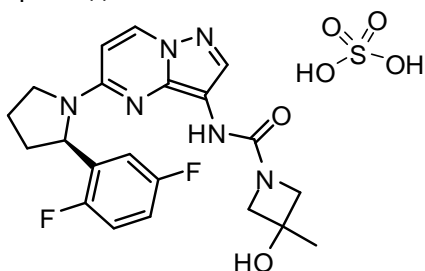
Приклад 17



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

До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 30 мг, 0,095 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (31 мг, 0,19 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією
10 додавали 3-метоксіязетидін 3-метилазетидин-3-ол гідрохлорид (26 мг, 0,19 ммоль) [отриманий шляхом N-депротектування наявного у продажі 1-бензилгідрил-3-метилазетидин-3-ола при умовах гідрування, яким сприяв Pd(OH)₂ в EtOH і 1% ТФОК], з наступним додаванням ДІЕА (0,050 мл, 0,29 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною
15 фазою, з елюванням 0-50% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (27 мг, 66% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z = 429.2 (M+H).

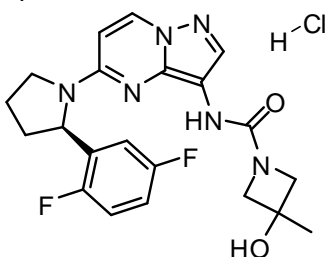
Приклад 17А



20 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксі-3-метилазетидин 1-карбоксамід сульфат

До розчину (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксі-3-метилазетидин-1-карбоксаміду (3,1 мг, 0,0072 ммоль) у метанолі (1 мл) при кімнатній температурі додавали сірчану кислоту в метанолі (145 мкл, 0,014 ммоль). Результуючий розчин
25 перемішували протягом 30 хвилин, потім концентрували з одержанням (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)-3-гідроксі-3-метилазетидин-1-карбоксамід сульфату (3,3 мг, 0,0063 ммоль, 87 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

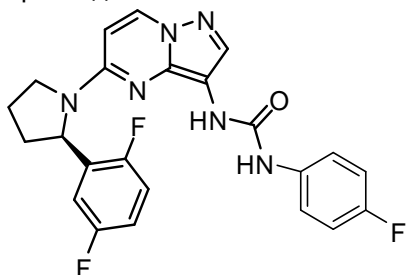
Приклад 17В



30 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксі-3-метилазетидин-1-карбоксамід гідрохлорид

До розчину в метанолі (1 мл) (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксі-3-метилазетидин-1-карбоксаміду (10,2 мг, 0,0238 ммоль) додавали
35 HCl у вигляді розчину в діоксані (30 мкл). Через 30 хвилин реакційну суміш концентрували з одержанням (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксі-3-метилазетидин-1-карбоксамід гідрохлориду (8,3 мг, 0,0179 ммоль, 75.0 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

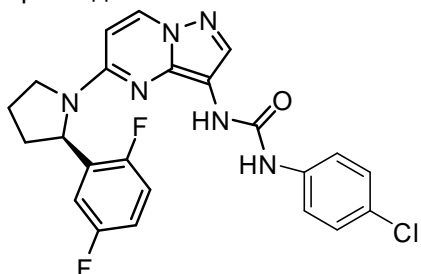
Приклад 18



(R)-1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-3-(4-фторофеніл)сечовина

- 5 До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 25 мг, 0,079 ммоль) при кімнатній температурі по краплях додавали 1-фторо-4-ізоціанатобензол (13 мг, 0,095 ммоль) потім ДІЕА (0,028 мл, 0,16 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 90 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом кремнеземної колоночної хроматографії з елююванням 3:1 EtOAc/гексану з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини (30 мг, 84% вихід).
10 МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 453.2$ (M+H).

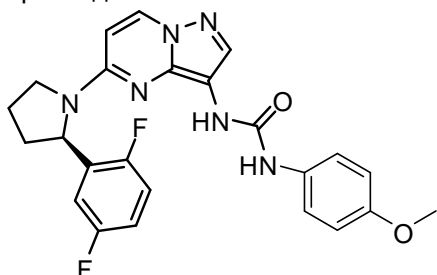
Приклад 19



(R)-1-(4-хлорофеніл)-3-(5-(2-(2,5-діфторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)сечовина

- 15 Отримана за способом, описаним в Прикладі 18, заміщення 1-фторо-4-ізоціанатобензолу 1-хлоро-4-ізоціанатобензолом дало кінцевий продукт у вигляді тонкої білої твердої речовини (33 мг, 89%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 469.1$ (M+H).

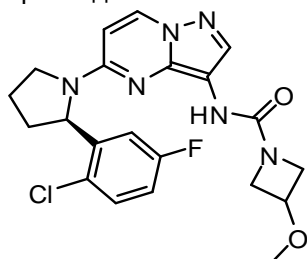
Приклад 20



(R)-1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-3-(4-метоксіфеніл)сечовина

- 20 Отримана за способом, описаним в Прикладі 18, заміщення 1-фторо-4-ізоціанатобензолу 1-метоксі-4-ізоціанатобензолом і елюювання спочатку 4:1 EtOAc/гексану та потім 100% EtOAc на стадії очищення способом кремнеземної колоночної хроматографії дало кінцевий продукт у вигляді тонкої білої твердої речовини (34 мг, 92%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 465.2$ (M+H).
25

Приклад 21



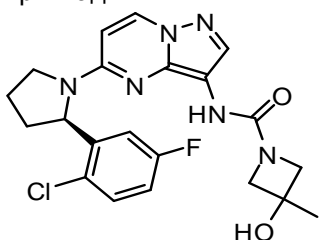
(R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)метоксіязетидин-1-карбоксамід

піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-

Стадія А: Одержання (R)-5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну: Отриманий у відповідності зі способом одержання В із заміщенням (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину на Стадії А (R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідіном.

Стадія В: Одержання (R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метоксіязетидин 1-карбоксаміду: До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (30 мг, 0,090 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (29 мг, 0,18 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали 3-метоксіязетидин 2,2,2-трифтороацетат (36 мг, 0,18 ммоль) [отриманий шляхом N-депротектування наявного в продажі трет-бутил 3-метоксіязетидин-1-карбоксилату з використанням ТФОК у ДХМ], потім ДІЕА (0,047 мл, 0,27 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елююванням 5 -60% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (36 мг, 89% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 2-445.2$ (M+H).

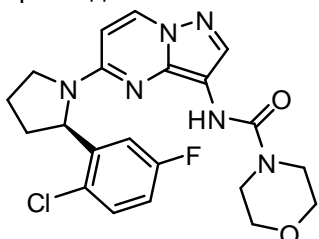
Приклад 22



(R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксі-3-метоксіязетидин-1-карбоксамід

До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Приклад 8, Стадія А; 22 мг, 0,066 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (22 мг, 0,13 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали 3-метоксіязетидин-3-метилазетидин 3-ол гідрохлорид (18 мг, 0,13 ммоль) з наступним додаванням ДІЕА (0,035 мл, 0,20 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елююванням 5-50% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (21 мг, 71% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 445.2$ (M+H).

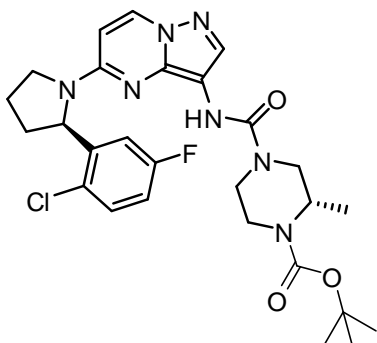
Приклад 23



(R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл) морфолін-4-карбоксамід

Отриманий у відповідності зі способом Прикладу 22, заміна (R)-5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-аміну морфоліном дала продукт у вигляді жовтуватого пінистого порошку (26 мг, 76% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 445.1$ (M+H).

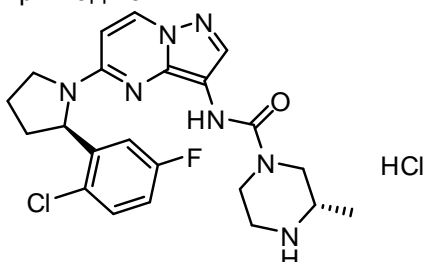
Приклад 24



(S)-трет-бутил 4-(5-((R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-ілкарбамоїл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилат

- Отриманий у відповідності зі способом Прикладу 22, заміна (R)-5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-аміну (S)-трет-бутил 2-метилпіперазин-1-карбоксилатом дала продукт у вигляді жовтуватого пінистого порошку (47 мг, 80% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 558.1$ (M+H).

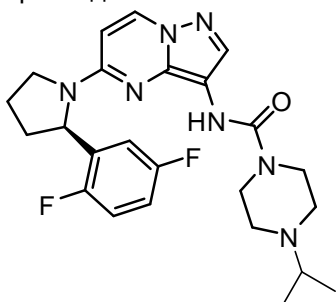
Приклад 25



- (S)-N-(5-((R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксамід гідрохлорид

- До (S)-трет-бутил 4-(5-((R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-ілкарбамоїл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (Приклад 24; 47 мг, 0,084 ммоль) додавали 1 мл 4 N HCl (діоксан) розчини та перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували, обробляли ефіром і фільтрували з одержанням кінцевого продукту солі HCl у вигляді тонкого порошку бежевого кольору. МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 458.1$ (M+H).

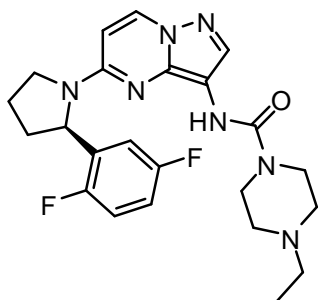
Приклад 26



- (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-4-ізопропілпіперазин 1-карбоксамід

- До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 30 мг, 0,095 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (31 мг, 0,19 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали 1-ізопропілпіперазин (24 мг, 0,19 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-45% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінливого порошку (40 мг, 90% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 470.1$ (M+H).

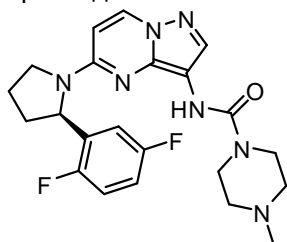
- Приклад 27



(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-4-етилпіперазин 1-карбоксамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 26, заміщення 1-ізопропілпіперазину 1-етилпіперазином дало кінцевий продукт у вигляді жовтуватої твердої речовини (40 мг, 92%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 456.1$ (M+H).

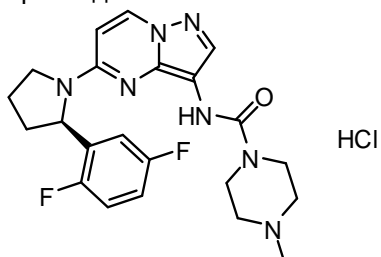
Приклад 28



(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-4-метилпіперазин 1-карбоксамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 26, заміщення 1-ізопропілпіперазину 1-метилпіперазином дало кінцевий продукт у вигляді жовтуватої твердої речовини (38 мг, 90%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 442.2$ (M+H).

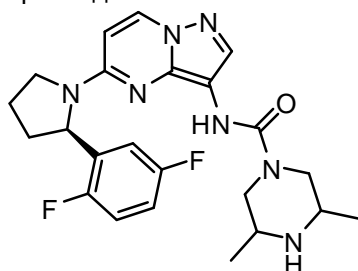
Приклад 28A



(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-4-метилпіперазин-1-карбоксамід гідрохлорид

До розчину в метанолі (1 мл) (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-метилпіперазин 1-карбоксаміду додавали HCl як розчин у діоксані (30 мкл). Через 30 хвилин дану реакційну суміш концентрували з одержанням (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-метилпіперазин-1-карбоксамід гідрохлориду у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Приклад 29

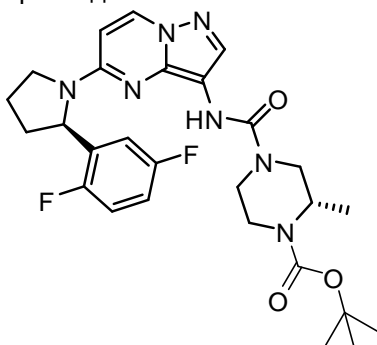


N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-3,5-діметилпіперазин 1-карбоксамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 26, заміщення 1-ізопропілпіперазину 2, 6-діметилпіперазином [головним чином, cis, Aldrich], дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (34 мг, 78%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z

= 456.2 (M+H).

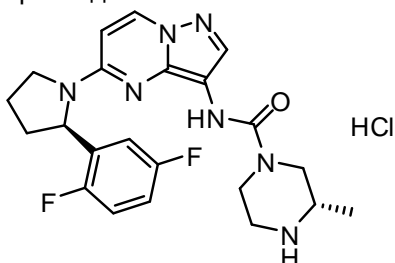
Приклад 30



5 (S)-трет-бутил 4-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-ілкарбамоїл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилат

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 26, заміщення 1-ізопропілпіперазину (S)-трет-бутил 2-метилпіперазин-1-карбоксилатом дає кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (47 мг, 90%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z = 542.2 (M+H).

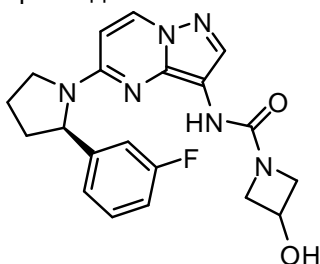
10 Приклад 31



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксамід гідрохлорид

15 До (S)-трет-бутил 4-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-ілкарбамоїл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (Приклад 30; 47 мг, 0,087 ммоль) додавали 1 мл 4 N HCl (діоксан) розчин і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Дану реакційну суміш концентрували, обробляли ефіром і фільтрували з одержанням кінцевого продукту як HCl солі у вигляді тонкого жовтуватого порошку. МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z = 442.2 (M+H).

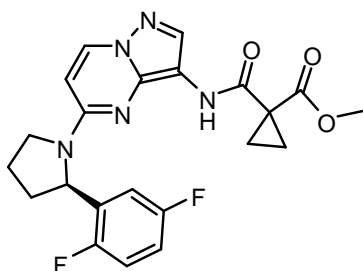
20 Приклад 32



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

25 До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(3-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Приклад 6, Стадія А; 50 мг, 0,17 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (41 мг, 0,25 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали азатидин-3-ол гідрохлорид (28 мг, 0,25 ммоль), з наступним додаванням ДІЕА (0,059 мл, 0,34 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-55% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (64 мг, 96% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z = 397.2 (M+H).

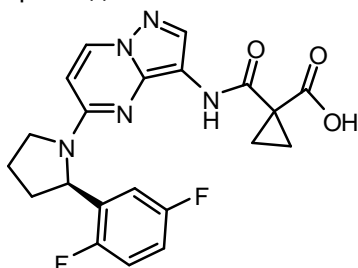
Приклад 33



(R)-метил 1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-ілкарбамойл)циклопропанкарбоксилат

До суміші (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 43 мг, 0,14 ммоль), 1-(метоксикарбоніл)циклопропанкарбонової кислоти (24 мг, 0,16 ммоль), і НАТУ (62 мг, 0,16 ммоль) додавали 0,7 мл ДМФ із одержанням розчину. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до даної реакційної суміші додавали по краплях ДІЕА (0,053 мл, 0,30 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (15 мл), промивали водою, розсолем (по 5 мл кожного), концентрували та очищали способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-72% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінистого порошку (36 мг, 60% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 442.2$ (M+H).

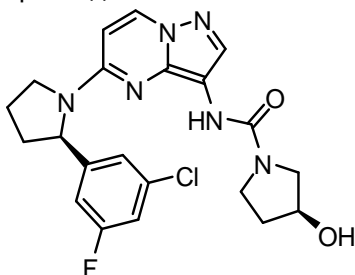
Приклад 34



(R)-1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-ілкарбамойл)циклопропанкарбонова кислота

(R)-метил 1-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-ілкарбамойл)циклопропанкарбоксилат (Приклад 33; 24 мг, 0,054 ммоль) розчиняли в суміші розчинників ТГФ/МеОН/вода (0,3/0,3/0,2 мл), потім додавали літійгидроксид моногідрат (6 мг, 0,14 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом п'яти годин дану реакційну суміш розбавляли водою (15 мл), підкисляли 1 N HCl (водн.) до pH ~ 3, і фільтрували з одержанням кінцевого продукту у вигляді тонкого білого порошку (19 мг, 82% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 428.2$ (M+H).

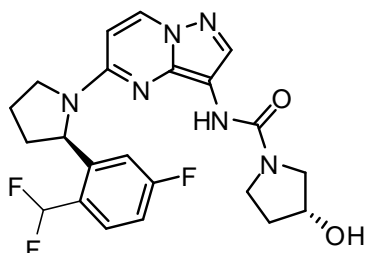
Приклад 35



(S)-N-(5-((R)-2-(3-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід

До ДХМ (0,6 мл) розчину (R)-5-(2-(3-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Приклад 11, Стадія А; 20 мг, 0,06 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (20 мг, 0,12 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали (S)-піролідин-3-ол (16 мг, 0,18 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом ночі перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 0-60% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини (50 мг, 83% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 445.2$ (M+H).

Приклад 36

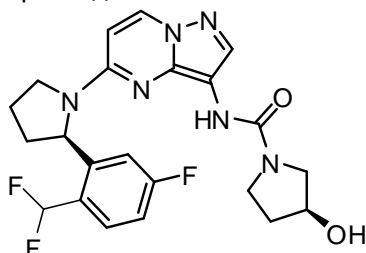


(R)-N-(5-((R)-2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід

Стадія А: Одержання (R)-5-(2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну: Отриманий у відповідності зі способом одержання В із заміщенням (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину на Стадії 1 (R)-2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідином.

Стадія В: Одержання (R)-N-(5-((R)-2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксаміду: До ДХМ (0,6 мл) розчину (R)-5-(2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (10 мг, 0,028 ммоль, отриманого як описано в наступному розділі) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (9 мг, 0,056 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали (S)-піролідин-3-ол (8 мг, 0,084 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім концентрували та піддавали безпосередньому очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 0-50% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини (9 мг, 69%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 461.2$ (M+H).

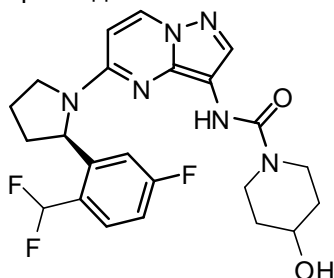
Приклад 37



(S)-N-(5-((R)-2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 36, заміщення (S)-піролідин-3-олу (R)-піролідин-3-олом дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини (12 мг, 89%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 461.2$ (M+H).

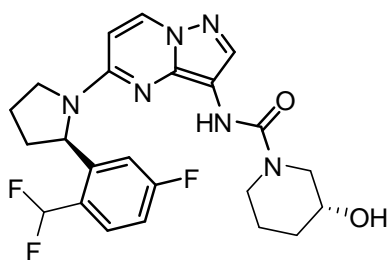
Приклад 38



(R)-N-(5-(2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл)піперидин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксамід

Отриманий за способом, описаним у Прикладі 36, заміщення (S)-піролідин-3-олу піперидин-4-олом дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини (11 мг, 80%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 475.2$ (M+H).

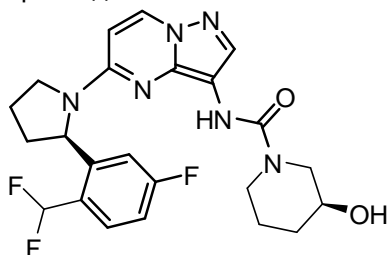
Приклад 39



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

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 36, заміщення (S)-піролідин-3-олу (R)-піперідин-3-ол гідрохлоридом (з наступним додаванням 3 еквівалентів ДІЕА) дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини (10 мг, 74%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 475.2$ (M+H).

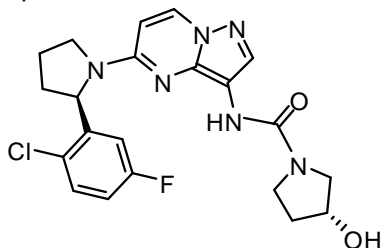
Приклад 40



(S)-N-(5-((R)-2-(2-(діфторометил)-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперідин-1-карбоксамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 36, заміщення (S)-піролідин-3-олу (S)-піперідин-3-ол гідрохлоридом (з наступним додаванням 3 еквівалентів ДІЕА) дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини (11 мг, 80%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 475.2$ (M+H).

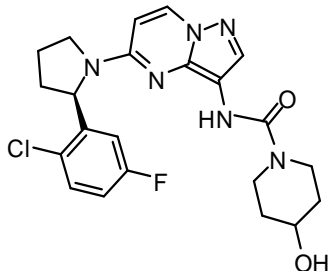
Приклад 41



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

До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (10 мг, 0,030 ммоль, отриманого як у Прикладі 8) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (10 мг, 0,06 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали (S)-піролідин-3-ол (5 мг, 0,06 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-50% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини (9 мг, 67% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 445.2$ (M+H).

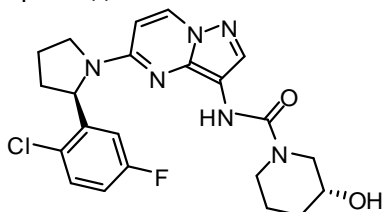
Приклад 42



(R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-гідроксіпіперідин-1-карбоксамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 41, заміщення (S)-піролідін-3-олу піперідин-4-олом дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини (8 мг, 60%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 459.2$ (M+H).

Приклад 43



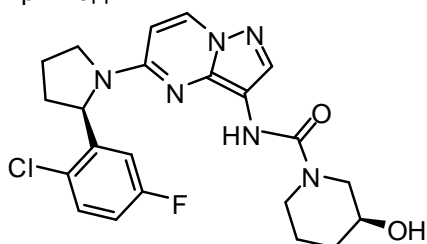
5

(R)-N-(5-((R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперідин 1-карбоксамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 41, заміщення (S)-піролідін-3-олу (R)-піперідин-3-ол гідрохлоридом (з наступним додаванням 3 еквівалентів ДІЕА) дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини (9,4 мг, 69%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 459.1$ (M+H).

10

Приклад 44



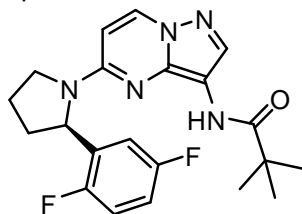
15

(S)-N-(5-((R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперідин 1-карбоксамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 41, заміщення (S)-піролідін-3-олу (S)-піперідин-3-ол гідрохлоридом (з наступним додаванням 3 еквівалентів ДІЕА) дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини (9,3 мг, 68%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 459.2$ (M+H).

20

Приклад 45



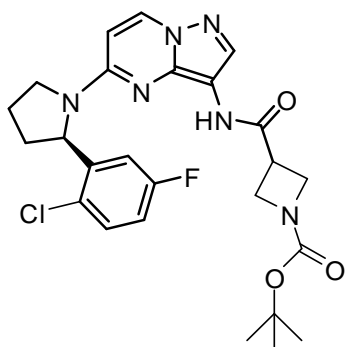
(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)піваламід

ДХМ (0,5 мл) розчин (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 20 мг, 0,063 ммоль) прохолоджували на крижаній бані з наступним додаванням по краплях ангідриду півалінової кислоти (26 мг, 0,14 ммоль) і піридину (12 мг, 0,14 ммоль). Дану реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш піддавали безпосередньому очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-65% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватої пінливої твердої речовини (19 мг, 75%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 400.2$ (M+H).

25

30

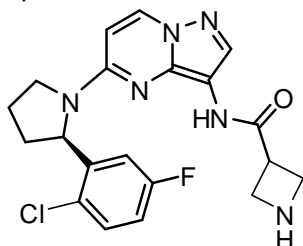
Приклад 46



(R)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамойл)азатидин-1-карбоксилат

- До суміші (R)-5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Приклад 8, Стадія А; 20 мг, 0,06 ммоль), 1-(трет-бутоксікарбоніл)азатидин-3-карбонової кислоти (15 мг, 0,072 ммоль), і НАТУ (28 мг, 0,072 ммоль) додавали 0,6 мл ацетонітрилу з одержанням розчину. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до реакційної суміші по краплях додавали ДІЕА (0,032 мл, 0,18 ммоль). Дану реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш піддавали безпосередньому очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-70% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді білуватої твердої речовини (19 мг, 61% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z = 515.0 (M+H).

Приклад 47

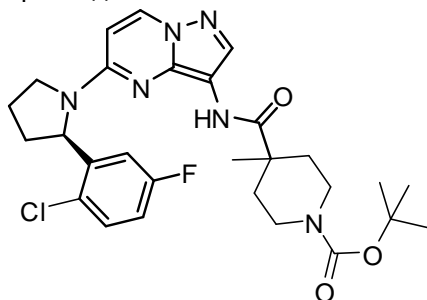


CF₃COOH

- (R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл) азатидин-3-карбоксамід трифтороацетат

- До (R)-трет-бутил 3-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамойл) азатидин-1-карбоксилату (Приклад 46; 17 мг, 0,033 ммоль) додавали 0,5 мл 50% ТФОК розчину в ДХМ і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували, обробляли ефіром і фільтрували з одержанням кінцевого продукту (солі трифторооцтової кислоти) у вигляді тонкого порошку бежевого кольору (12 мг, 88% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z = 415.2 (M+H).

Приклад 48

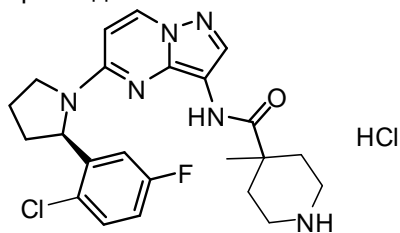


- (R)-трет-бутил 4-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамойл)-4-метилпіперидин-1-карбоксилат

- До суміші (R)-5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Приклад 8, Стадія А; 25 мг, 0,075 ммоль), 1-(трет-бутоксікарбоніл)-4-метилпіперидин 4-карбонової кислоти (22 мг, 0,090 ммоль), і НАТУ (34 мг, 0,090 ммоль) додавали 0,6 мл ДМФ із одержанням розчину. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до реакційної суміші по краплях додавали ДІЕА (0,039 мл, 0,23 ммоль). Дану реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш піддавали безпосередньому очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з

елюванням 5-80% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого порошку (28 мг, 67% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 557.1$ (M+H).

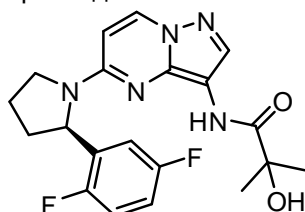
Приклад 49



- 5 (R)-N-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-карбоксамід гідрохлорид

До (R)-трет-бутил 4-(5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (Приклад 48; 28 мг, 0,05 ммоль) додавали 1 мл 4 N HCl розчини в діоксані та перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Дану реакційну суміш концентрували, обробляли ефіром і фільтрували з одержанням кінцевого продукту (HCl солі) у вигляді тонкого порошку бежевого кольору. МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 457.1$ (M+H).

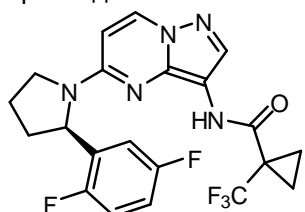
Приклад 50



- 15 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксі-2-метилпропанамід

До суміші (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 25 мг, 0,079 ммоль), 2-гідроксі-2-метилпропанової кислоти (10 мг, 0,095 ммоль), і НАТУ (36 мг, 0,095 ммоль) додавали 0,6 мл ацетонітрилу з одержанням розчину. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до реакційної суміші по краплях додавали ДІЕА (0,041 мл, 0,24 ммоль). Дану реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, повторно розчиняли в метанолі та очищали способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5 -55% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді білуватої твердої речовини (21 мг, 66% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 402.2$ (M+H).

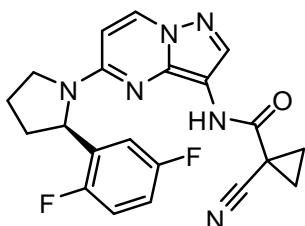
Приклад 51



- 30 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-1-(трифторометил)циклопропанкарбоксамід

До суміші (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 25 мг, 0,079 ммоль), 1-(трифторометил)циклопропанкарбонової кислоти (15 мг, 0,095 ммоль), і НАТУ (36 мг, 0,095 ммоль) додавали 0,6 мл ДМФ із одержанням розчину. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до даної реакційної суміші по краплях додавали ДІЕА (0,041 мл, 0,24 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (15 мл), промивали водою та розсоллом (кожного по 5 мл), концентрували, і піддавали очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-72% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини бежевого кольору (23 мг, 63% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 452.2$ (M+H).

Приклад 52

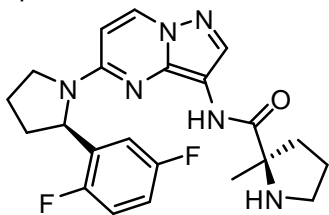


(R)-ціано-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)циклопропанкарбоксамід

піразоло[1,5-а]піримідин-3-

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 51, заміщення 1-(трифторометил)циклопропанкарбонової кислоти 1-ціаноциклопропанкарбоною кислотою дало кінцевий продукт у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 56% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 409.2$ (M+H).

Приклад 53

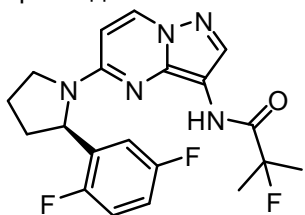


(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-метилпіролідін-2-карбоксамід

піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-

До суміші (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 25 мг, 0,079 ммоль), (R)-1-(трет-бутоксікарбоніл)-2-метилпіролідін-2-карбонової кислоти (22 мг, 0,095 ммоль), і НАТУ (36 мг, 0,095 ммоль) додавали 0,6 мл ДМФ із одержанням розчину. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до реакційної суміші по краплях додавали ДІЕА (0,041 мл, 0,24 ммоль). Дану реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (15 мл), промивали водою та розсолон (по 5 мл кожного), концентрували та піддавали очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-68% ацетонітрil/вода з одержанням N-Вос-Захищеного продукту, (R)-трет-бутил 2-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-ілкарбамоїл)-2-метилпіролідін-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини бежевого кольору (32 мг, 73% вихід). Депротектування було проведено шляхом додавання 1 мл 4 N HCl розчини в діоксані до вищевказаного захищеного продукту. Через 1 годину витримки при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували, обробляли ефіром (1 мл) і фільтрували з одержанням кінцевого продукту у вигляді білуватої твердої речовини. МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 427.2$ (M+H).

Приклад 54

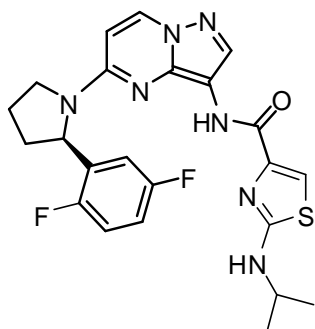


(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-фторо-2-метилпропанамід

[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-фторо-2-

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 51, заміщення 1-(трифторометил)циклопропан-карбонової кислоти 2-фторо-2-метилпропановою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді блідо-жовтуватої твердої речовини (25 мг, 77% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 404.2$ (M+H).

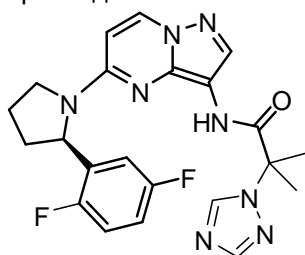
Приклад 55



(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-2-(ізопропіламіно)тіазол-4-карбоксамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 51, заміщення 1-(трифторометил)-циклопропан-карбонової кислоти 2-(ізопропіламіно)тіазол-4-карбоною кислотою гідробромідом дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини бежевого кольору (34 мг, 89% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 484.2$ (M+H).

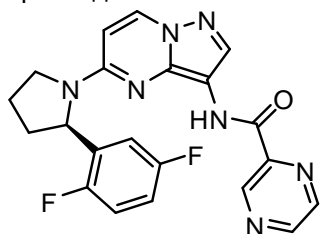
Приклад 56



(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-метил-2-(1H-1,2,4-триазол 1-іл) пропанамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 51, заміщення 1-(трифторометил)-циклопропан-карбонової кислоти 2-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропановою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді блідо-жовтуватої твердої речовини (26 мг, 72% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 453.1$ (M+H).

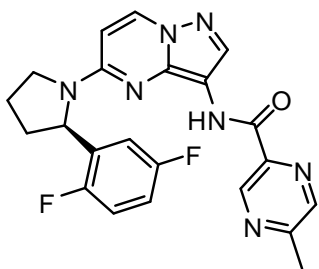
Приклад 57



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

До суміші (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 25 мг, 0,079 ммоль), піразин-2-карбонової кислоти (12 мг, 0,095 ммоль), і НАТУ (36 мг, 0,095 ммоль) додавали 0,6 мл ДМФ із одержанням розчину. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до даної реакційної суміші додавали по краплях ДІЕА (0,041 мл, 0,24 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (15 мл), промивали водою та розсолем (по 5 мл кожного), концентрували та очищали способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-65% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватої твердої речовини (31 мг, 93% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 422.2$ (M+H).

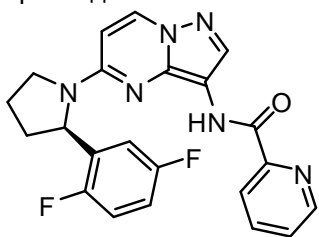
Приклад 58



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

- 5 Отриманий за способом, описаним в Прикладі 57, заміщення піразин-2-карбонової кислоти 5-метилпіразин-2-карбоною кислотою дало кінцевий продукт у вигляді жовтуватої твердої речовини (9 мг, 26% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 436.2$ (M+H).

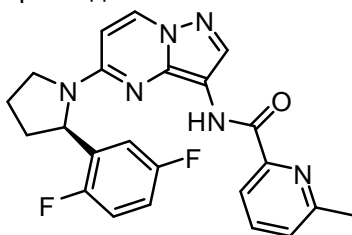
Приклад 59



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

- 10 Отриманий за способом, описаним в Прикладі 57, заміщення піразин-2-карбонової кислоти піколіновою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді жовтуватої твердої речовини (31 мг, 93% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 421.2$ (M+H).

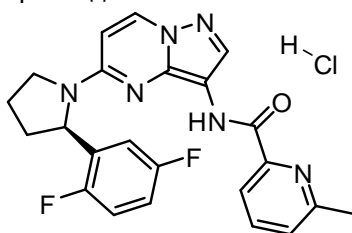
Приклад 60



(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-6-метилпіколінамід

- 15 Отриманий за способом, описаним в Прикладі 57, заміщення піразин-2-карбонової кислоти 6-метилпіколіновою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді жовтуватої твердої речовини (30 мг, 87% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 435.2$ (M+H).

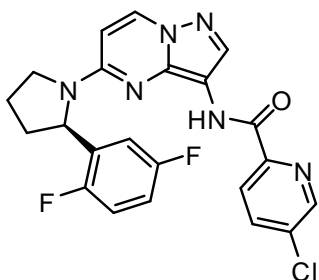
- 20 Приклад 60A



(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-6-метилпіколінамід гідрохлорид

- 25 До розчину в метанолі (1 мл) (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилпіколінамід (10,3 мг, 0,0237 ммоль) додавали HCl як розчин у діоксані (30 мкл). Через 30 хвилин дану реакційну суміш концентрували з одержанням (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилпіколінамід гідрохлориду у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Приклад 61

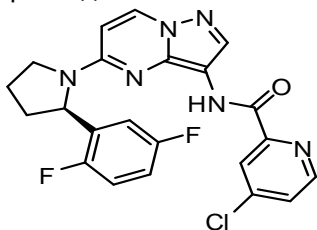


(R)-5-хлоро-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піколінамід

піразоло[1,5-а]піримідин-3-

- 5 Отриманий за способом, описаним в Прикладі 57, заміщення піразин-2-карбонової кислоти 5-хлоропіколіновою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (24 мг, 67% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 455.2$ (M+H).

Приклад 62

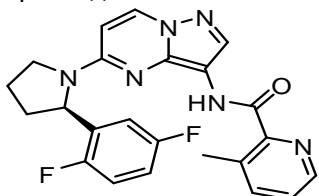


(R)-4-хлоро-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піколінамід

піразоло[1,5-а]піримідин-3-

- 10 Отриманий за способом, описаним в Прикладі 57, заміна піразин-2-карбонової кислоти 4-хлоропіколіновою кислотою дала кінцевий продукт у вигляді твердої речовини бежевого кольору (30 мг, 83% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 455.2$ (M+H).

Приклад 63



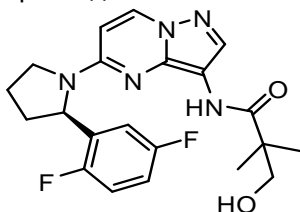
(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло

[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-

метилпіколінамід

- 15 Отриманий за способом, описаним в Прикладі 57, заміщення піразин-2-карбонової кислоти 3-метилпіколіновою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини бежевого кольору (33 мг, 96% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 435.2$ (M+H).

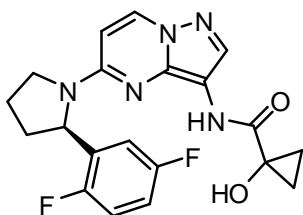
Приклад 64



(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксі-2, 2-діметилпропанамід

- 25 Отриманий за способом, описаним в Прикладі 57, заміщення піразин-2-карбонової кислоти 3-гідроксі-2, 2-діметилпропаною кислотою дало кінцевий продукт у вигляді блідо-жовтуватої твердої речовини (22 мг, 66% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 416.2$ (M+H).

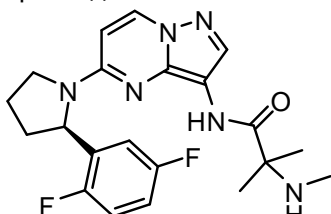
Приклад 65



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

- 5 Отриманий за способом, описаним в Прикладі 57, заміщення піразин-2-карбонової кислоти 1-гідроксциклопропанкарбоною кислотою дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини бежевого кольору (6 мг, 16% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 400.2$ (M+H).

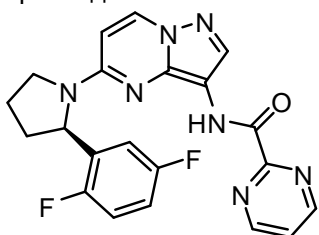
Приклад 66



- 10 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-2-метил-2-(метиламіно)пропанамід

- 15 Отриманий за способом, описаним в Прикладі 57, заміщення піразин-2-карбонової кислоти 2-метил-2-(метиламіно)пропановою кислотою гідрохлоридом дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини (2 мг, 6% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 415.1$ (M+H).

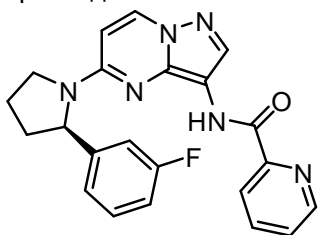
Приклад 67



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

- 25 До суміші (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 25 мг, 0,079 ммоль), піримідин-2-карбонової кислоти (12 мг, 0,095 ммоль), і НАТУ (36 мг, 0,095 ммоль) додавали 0,6 мл ДМФ. Для одержання розчину додавали декілька крапель ДМСО. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до даної реакційної суміші додавали по краплях ДІЕА (0,041 мл, 0,24 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом однієї години, потім при 80°C протягом 16 годин. Реакція не досягла свого завершення перед обробкою. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (15 мл), промивали водою та розсолем (по 5 мл кожного), концентрували та піддавали безпосередньому очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-60% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді світло-жовтуватої твердої речовини. МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 422.2$ (M+H).

Приклад 68

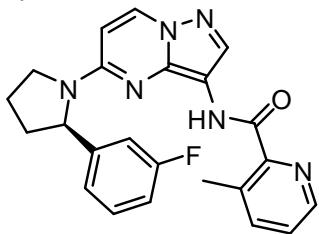


(R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)піколінамід

- 35 До суміші (R)-5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Приклад 6, Стадія А; 30 мг, 0,1 ммоль), піколінової кислоти (15 мг, 0,12 ммоль) і НАТУ (46 мг, 0,12 ммоль)

додавали 0,7 мл ДМФ із одержанням розчину. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до даної реакційної суміші додавали по краплях ДІЕА (0,053 мл, 0,3 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 10 хвилин. Дану реакційну суміш розбавляли EtOAc (15 мл), промивали водою та розсолем (по 5 мл кожного), концентрували та очищали способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-70% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (35 мг, 86% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 403.2$ (M+H).

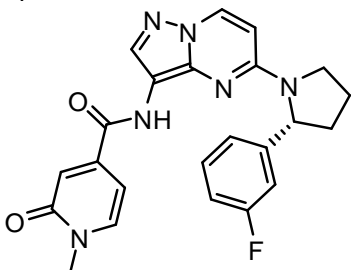
Приклад 69



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

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 68, заміщення піколінової кислоти 3-метилпіколіновою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини (35 мг, 83% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 417.2$ (M+H).

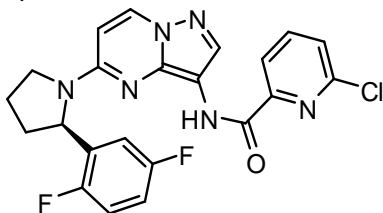
Приклад 70



(R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбоксамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 68, заміщення піколінової кислоти 1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбоною кислотою дало кінцевий продукт у вигляді жовтуватої твердої речовини (18 мг, 41% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 433.2$ (M+H).

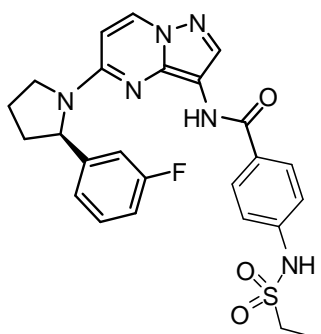
Приклад 71



(R)-6-хлоро-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піколінамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 68, заміщення (R)-5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-аміну (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміном (Спосіб одержання В), і заміщення піколінової кислоти 6-хлоропіколіновою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (9,1 мг, 31% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 455.2$ (M+H).

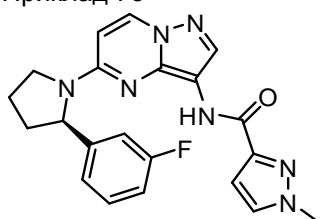
Приклад 72



(R)-4-(етилсульфонамідо)-N-(5-(2-(3-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)бензамід

Отриманий за способом, описаним у Прикладі 68, заміщення піколінової кислоти 4-
5 (етилсульфонамідо)бензойною кислотою дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини
жовтуватого кольору (32 мг, 62% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) m/z =
509.2 (M+H).

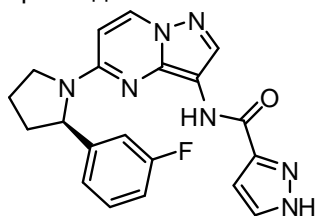
Приклад 73



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

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 68, заміщення піколінової кислоти 1-метил-1 Н-піразол-3-карбоною кислотою дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (32 мг, 78% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 406.3$ ($M+H$).

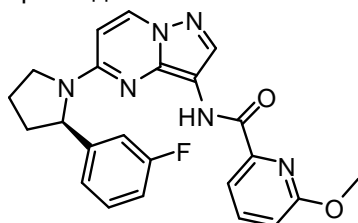
Приклад 74



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

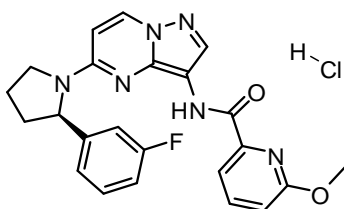
Отриманий за способом, описаним в Прикладі 68, заміщення піколінової кислоти 1Н-піразол-3-карбоною кислотою дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (14 мг, 35% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 392.2$ (M+H).

Приклад 75



25 (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-6-метоксіпіколінамід
Отриманий за способом, описаним в Прикладі 68, заміщення піколінової кислоти 6-метоксіпіколіновою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді жовтуватої твердої речовини (28 мг, 64% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 433.2$ (M+H).

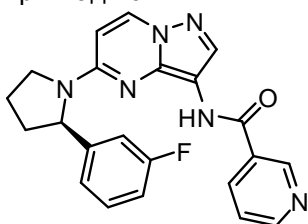
Приклад 75А



(R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)-6-метоксіпіколінаміда гідрохлорид

- 5 До розчину в метанолі (1 мл) (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-6-метоксіпіколінаміду (10,1 мг, 0,0234 ммоль) додавали HCl у вигляді розчину в діоксані (30 мкл). Через 10 хвилин дану реакційну суміш концентрували з одержанням (R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-6-метоксіпіколінаміду гідрохлориду у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 76



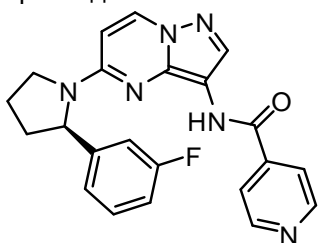
10

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

- 15 До суміші (R)-5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-аміну (Приклад 6, Стадія А; 30 мг, 0,1 ммоль), ніотинової кислоти (25 мг, 0,2 ммоль), і НАТУ (77 мг, 0,2 ммоль) додавали 0,7 мл ДМФ із одержанням розчину. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до даної реакційної суміші додавали по краплях ДІЕА (0,053 мл, 0,3 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (15 мл), промивали водою та розсолем (по 5 мл кожного), концентрували та піддавали очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-57% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (30 мг, 74% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 403.2$ (M+H).

20

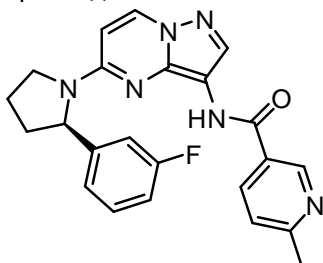
Приклад 77



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

- 25 Отриманий за способом, описаним в Прикладі 76, заміщення ніотинової кислоти ізонікотиновою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (20 мг, 49% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 403.2$ (M+H).

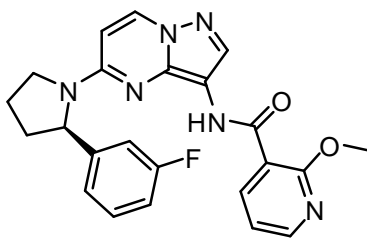
Приклад 78



(R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)-6-метилнікотинамід

- 30 Отриманий за способом, описаним в Прикладі 76, заміщення ніотинової кислоти 6-метилнікотиновою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (27 мг, 64% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 417.2$ (M+H).

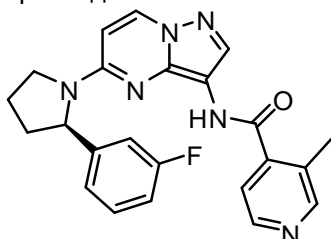
Приклад 79



(R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)-2-метоксінікотинамід
Отриманий за способом, описаним в Прикладі 76, заміщення нікотинової кислоти 2-метоксінікотиновою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (32 мг, 73% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 433.2$ (M+H).

5

Приклад 80

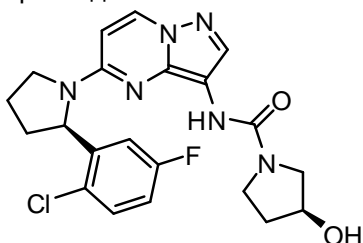


(R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)-3-метилізонікотинамід

10

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 76, заміщення нікотинової кислоти 3-метилізонікотиновою кислотою дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (22 мг, 52% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 417.2$ (M+H).

Приклад 81



15

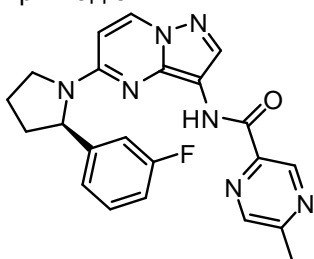
(S)-N-(5-((R)-2-(2-хлоро-5-фторофеніл)піролідин-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід

20

До ДХМ (0,8 мл) розчину (R)-5-(2-(2-хлоро-5-фторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Приклад 8, Стадія А; 30 мг, 0,09 ммоль) однією порцією при кімнатній температурі додавали КДІ (29 мг, 0,18 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали (S)-піролідин-3-ол (15,8 мг, 0,181 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-53% ацетонітрil/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватого пінливого порошку (33 мг, 81% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 445.2$ (M+H).

25

Приклад 82



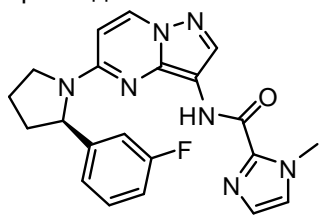
(R)-N-(5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а] піримідин-3-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксамід

30

До суміші (R)-5-(2-(3-фторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-аміну (Приклад 6, Стадія А; 50 мг, 0,17 ммоль, отриманого як описано в попередньому прикладі), 5-метилпіразин-2-карбонової кислоти (46 мг, 0,34 ммоль), і НАТУ (128 мг, 0,34 ммоль) додавали 0,7 мл ДМФ із одержанням розчину. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до

даної реакційної суміші додавали по краплях ДІЕА (0,088 мл, 0,5 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Дану реакційну суміш безпосередньо фільтрували, обполіскували ацетонітрилом і потім ефіром з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини бежевого кольору (44 мг, 63% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 418.2$ (M+H).

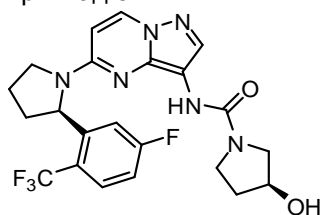
Приклад 83



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

До суміші (R)-5-(2-(3-фторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-аміну (Приклад 6, Стадія А; 40 мг, 0,13 ммоль, отриманого як описано в попередньому прикладі), 1-метил-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (34 мг, 0,27 ммоль), і НАТУ (102 мг, 0,27 ммоль) додавали 1,0 мл ДМФ із одержанням розчину. Після охолодження на крижаній бані протягом 10 хвилин до даної реакційної суміші по краплях додавали ДІЕА (0,07 мл, 0,4 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (15 мл), промивали водою та розсолем (по 5 мл кожного), концентрували та очищали способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-65% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (37 мг, 68% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 406.2$ (M+H).

Приклад 84



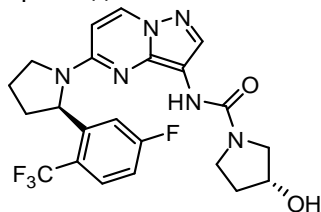
(S)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-(трифторометил)феніл) піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідін-1-карбоксамід

Стадія А: Одержання (R)-5-(2-(5-фторо-2-(трифторометил) феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну: Отриманий у відповідності зі способом одержання В, із заміщенням (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину на Стадії 1 (R)-2-(5-фторо-2-(трифторометил)феніл)піролідіном.

Стадія В: Одержання (R)-2-(5-фторо-2-(трифторометил) феніл)піролідина: Отриманий у відповідності зі способом одержання А, із заміщенням 2-бromo-1, 4-діфторобензолу 2-бromo-4-фторо-1-(трифторометил)бензолом на Стадії А.

Стадія С: Одержання (S)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-(трифторометил)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідін-1-карбоксаміду: До ДХМ (1 мл) розчину (R)-5-(2-(5-фторо-2-(трифторометил)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (25 мг, 0,068 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (22 мг, 0,14 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали (S)-піролідін-3-ол (18 мг, 0,21 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом ночі перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 0-60% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді жовтуватої твердої речовини (28 мг, 86% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 479.2$ (M+H).

Приклад 85

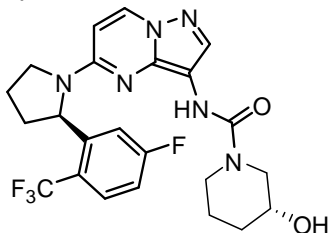


(R)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-(трифторометил)феніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-

іл)-3-гідроксіпіролідін-1-карбоксамід

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 84, заміщення (S)-піролідін-3-олу на Стадії С (R)-піролідін-3-олом дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (26 мг, 79%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 479.2$ (M+H).

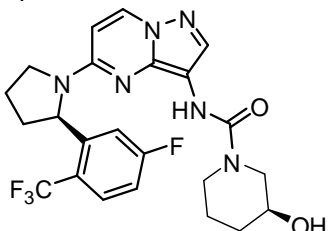
5 Приклад 86



(R)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-(трифторометил)феніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]пиримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксамід

10 Отриманий способом, описаним у Прикладі 84, заміщення (S)-піролідін-3-олу на Стадії С (R)-піперидин-3-олом дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (37 мг, 91%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 493.2$ (M+H).

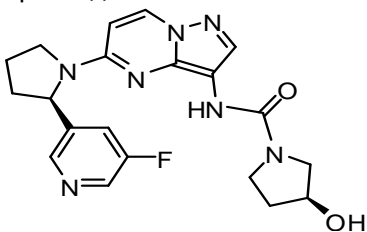
Приклад 87



(S)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-(трифторометил)феніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]пиримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксамід

15 Отриманий способом, описаним у Прикладі 84, заміщення (S)-піролідін-3-олу на Стадії С (S)-піперидин-3-олом дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (39 мг, 97%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 493.2$ (M+H).

Приклад 88



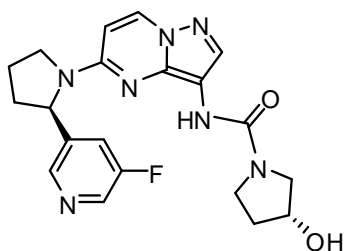
20 (S)-N-(5-((R)-2-(5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]пиримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідін-1-карбоксамід

25 Стадія А: Одержання (R)-5-(2-(5-фторопіридин-3-іл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]пиримідин-3-аміну: Отриманий у відповідності зі способом одержання В із заміщенням (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину на Стадії 1 (R)-3-фторо-5-(піролідін-2-іл)піридином.

Стадія В: Одержання (R)-3-фторо-5-(піролідін-2-іл)піридину: Отриманий у відповідності зі способом одержання А із заміщенням 2-бромо-1, 4-діфторобензолу 3-бромо-5-фторопіридином на Стадії А.

30 Стадія С: Одержання (S)-N-(5-((R)-2-(5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]пиримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідін-1-карбоксаміду: До ДХМ (1 мл) розчину (R)-5-(2-(5-фторопіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а] пиримідин-3-аміну (25 мг, 0,084 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (27 мг, 0,17 ммоль). Після перемішування протягом двох годин однією порцією додавали (S)-піролідін-3-ол (15 мг, 0,17 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом ночі перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою з елюванням 0-40% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини (27 мг, 78% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 412.2$ (M+H).

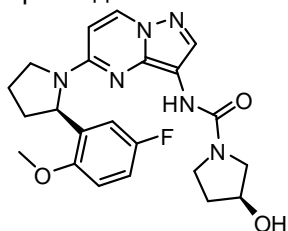
Приклад 89



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

- 5 Отриманий способом, описаним у Прикладі 88, заміщення (S)-піролідин-3-олу на Стадії С (R)-піролідин-3-олом дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини (28 мг, 81%). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 412.2$ (M+H).

Приклад 90



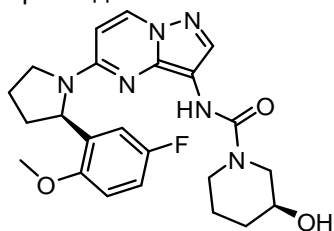
(S)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-метоксіфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід

- 10 Стадія А: Одержання (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксіфеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну: Отриманий у відповідності зі способом одержання В із заміщенням (R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідину на Стадії 1 (R)-2-(5-фторо-2-метоксіфеніл)піролідіном.

- 15 Стадія В: Одержання (R)-2-(5-фторо-2-метоксіфеніл) піролідину: Отриманий у відповідності зі способом одержання А із заміщенням 2-бromo-1, 4-діфторобензолу 2-бromo-4-фторо-1-метоксібензолом на Стадії А.

- 20 Стадія С: Одержання (S)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-метоксіфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксаміду: До ДХМ (5 мл) розчину (R)-5-(2-(5-фторо-2-метоксіфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (25 мг, 0,076 ммоль) і ДІЕА (0,04 мл, 0,23 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (25 мг, 0,15 ммоль). Після перемішування протягом однієї години однією порцією додавали (S)-піролідин-3-ол (20 мг, 0,23 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом ночі перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 0-60% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (28 мг, 83% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 441.2$ (M+H).

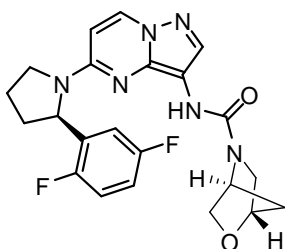
Приклад 91



(S)-N-(5-((R)-2-(5-фторо-2-метоксіфеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідин-1-карбоксамід

- 30 Отриманий за способом, описаним в Прикладі 90, заміщення (S)-піролідин-3-олу на Стадії С (S)-піролідин-3-олом дало кінцевий продукт у вигляді твердої речовини жовтуватого кольору МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 455.2$ (M+H).

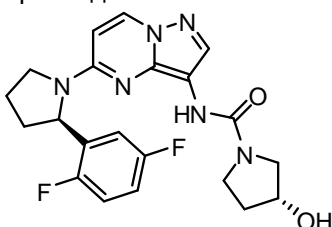
Приклад 92



(1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1] гептан-5-карбоксамід

До ДХМ (1,0 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл) піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 50 мг, 0,16 ммоль) при кімнатній температурі однією порцією додавали КДІ (51 мг, 0,32 ммоль). Після перемішування протягом 90 хвилин однією порцією додавали (1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан гідрохлорид (43 мг, 0,32 ммоль), потім ДІЕА (0,083 мл, 0,48 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин перед її концентруванням і безпосереднім очищенням способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 0-60% ацетонітрil/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді блідо-жовтуватого порошку (60 мг, 86% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 441.2$ (M+H).

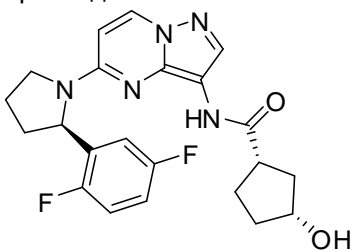
Приклад 93



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

Отриманий за способом, описаним в Прикладі 92, із заміщенням (1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан гідрохлориду (R)-піролідін-3-олом. Неочищений матеріал піддавали очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою з використанням 5-50% ацетонітрil/водного елюенту, з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини (89 мг, 66% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 429.2$ (M+H).

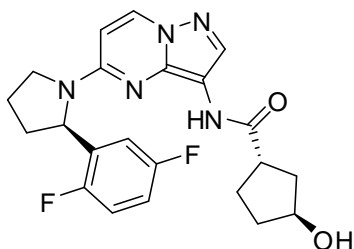
Приклад 94



(1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксциклопентанкарбоксамід

ДМА (1 мл) розчин (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 50 мг, 0,16 ммоль), (1S,3R)-3-гідроксциклопентанкарбонову кислоту (23 мг, 0,17 ммоль) [придбану у фірми AFID Therapeutics Inc.] і 2-(1H-бензо[d][1,2,3-триазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній тетрафтороборат (TBTU) (56 мг, 0,17 ммоль) спочатку прохолоджували на бані із крижаною водою, потім до даної реакційної суміші додавали по краплях ДІЕА (0,083 мл, 0,48 ммоль). Потім крижану баню забирали, і дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години для завершення реакції. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) і піддавали вакуумної фільтрації з одержанням неочищеного продукту у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Неочищений продукт піддавали очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою з елюванням 5-57% ацетонітрil/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини (20 мг, 30% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 428.2$ (M+H).

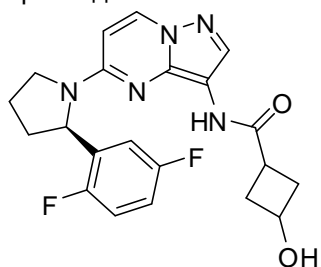
Приклад 95



(1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксциклопентанкарбоксамід

Отриманий тим же самим способом, що описаний у Прикладі 94, із заміщенням (1S,3R)-3-гідроксциклопентанкарбонової кислоти (1S,3S)-3-гідроксциклопентанкарбоною кислотою (23 мг, 0,17 ммоль) [придбаній у фірми AFID Therapeutics Inc.] Неочищений продукт піддавали очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-53% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини (35 мг, 52% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 428.2$ (M+H).

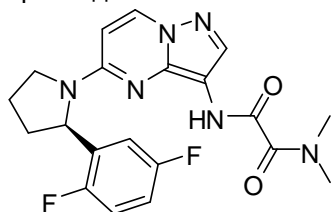
Приклад 96



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

Отриманий тим же самим способом, що описаний у Прикладі 94, із заміщенням (1S,3R)-3-гідроксциклопентанкарбонової кислоти 3-гідроксциклобутанкарбоною кислотою (20 мг, 0,17 ммоль) [придбаній у фірми Parkway Scientific]. Неочищений продукт піддавали очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-53% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини (8 мг, 12% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 414.2$ (M+H).

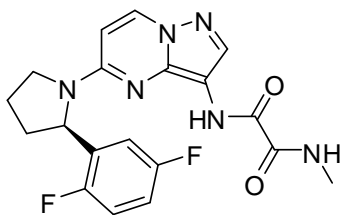
Приклад 97



(R)-N¹-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-N²,N²-діметилоксамід

До ДХМ (1 мл) розчину (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл) піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 50 мг, 0,16 ммоль) по краплях додавали метил 2-хлоро-2-оксоацетат (19,4 мг, 0,159 ммоль), потім ДІЕА (0,0829 мл, 0,476 ммоль). Після загасання м'якої екзотермічної реакції та зниження температури реакційної суміші до кімнатної додавали диметиламін (0,8 мл, 1,6 ммоль) [2М, ТГФ]. Дану реакційну суміш обережно кип'ятили зі зворотним холодильником протягом декількох хвилин, знову прохолоджували до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години для завершення реакції. Реакційну суміш концентрували та безпосередньо очищали способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-60% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді блідо-жовтуватої твердої речовини (48 мг, 73% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 415.1$ (M+H).

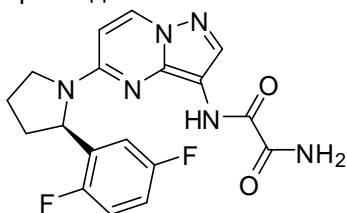
Приклад 98



(R)-N¹-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-N² метилоксаламід

Отриманий тим же самим способом, що описаний у Прикладі 97, із заміщенням диметиламіну метанаміном (2М, ТГФ), і дана реакція проводилася при кімнатній температурі, замість кип'ятіння зі зворотним холодильником. Неочищений продукт піддавався очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-60% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (50 мг, 79% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 401.1$ (M+H).

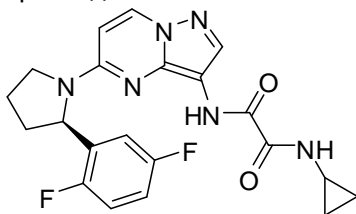
Приклад 99



(R)-N¹-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)оксаламід

Отриманий тим же самим способом, що описаний у Прикладі 97, із заміщенням диметиламіну аміаком (7 М, метанол), і дана реакція проводилася при 50° С протягом ночі. Неочищений продукт піддавався очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-55% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (50 мг, 82% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 387.1$ (M+H).

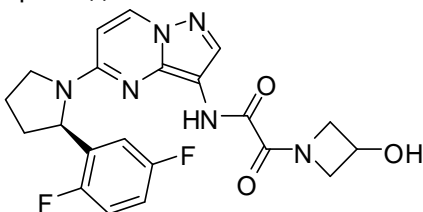
Приклад 100



(R)-N циклопропіл-N²-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)оксаламід

Отриманий тим же самим способом, що описаний у Прикладі 97, із заміщенням диметиламіну циклопропанаміном, і дана реакція проводилася при кімнатній температурі, замість кип'ятіння зі зворотним холодильником. Неочищений продукт піддавався очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-65% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (50 мг, 74% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 427.2$ (M+H).

Приклад 101

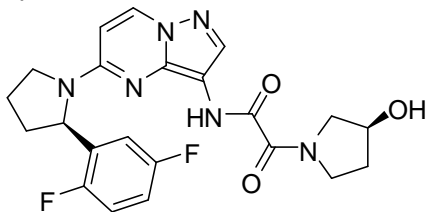


(R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-2-(3-гідроксіязетидин-1-іл)-2-оксоацетамід

Отриманий тим же самим способом, що описаний у Прикладі 97, із заміщенням диметиламіну азатидин-3-олом, і дана реакція проводилася при 50°С протягом ночі. Неочищений продукт піддавався очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-55% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді

біло-жовтуватої твердої речовини (53 мг, 75% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 443.1$ ($M+H$).

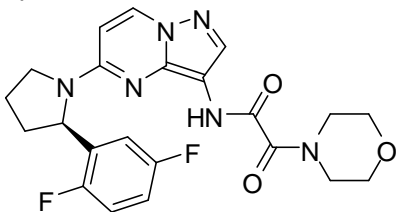
Приклад 102



5 N-(5-((R)-2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-2-((S)-3-гідроксіпіролідін-1-іл)2-оксоацетамід

Отриманий тим же самим способом, що описаний у Прикладі 97, із заміщенням диметиламіну (S)-піролідін-3-олом, і дана реакція проводилася при кімнатній температурі протягом 1 години, замість кип'ятіння зі зворотним холодильником. Неочищений продукт
10 піддавався очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною фазою, з елюванням 5-55% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді біло-жовтуватої твердої речовини (54 мг, 75% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 457.2$ ($M+H$).

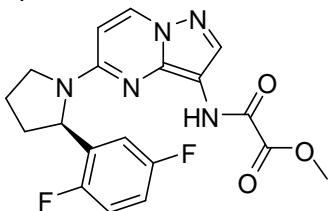
Приклад 103



15 (R)-N-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іл)-2-морфоліно-2-оксоацетамід

Отриманий тим же самим способом, що описаний у Прикладі 97, із заміщенням диметиламіну морфоліном, і дана реакція проводилася при 50°C протягом 1 години. Неочищений продукт піддавався очищенню способом колоночної хроматографії зі зворотною
20 фазою, з елюванням 5-60% ацетонітрил/вода з одержанням кінцевого продукту у вигляді біло-жовтуватої твердої речовини (52 мг, 72% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 457.1$ ($M+H$).

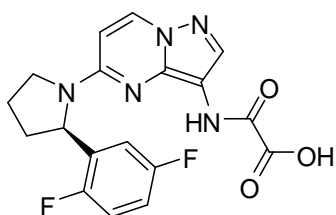
Приклад 104



25 (R)-метил 2-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл) піразоло[1,5-а]піримідин-3-іламіно)-2-оксоацетат

ДХМ (5 мл, 0,7928 ммоль) розчин (R)-5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-аміну (Спосіб одержання В; 250 мг, 0,7928 ммоль) і ДІЕА (0,2071 мл, 1,189 ммоль) спочатку прохолоджували на бані із крижаною водою, потім до даної реакційної суміші
30 додавали по краплях метил 2-хлоро-2-оксоацетат (0,07657 мл, 0,8325 ммоль). Крижану баню видаляли, і дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 10 хвилин для завершення реакції. Реакційну суміш промивали 10% лимонною кислотою (водяний розчин). Водний шар піддавали промиванню зворотним струменем діхлорометану. Об'єднаний органічний шар промивали сумішшю 1:1 вода/розсіл, обсушували над Na_2SO_4 і
35 концентрували. Неочищений оливний залишок піддавали безпосередньому очищенню способом кремнеземної хроматографії, з елюванням EtOAc/гексани 1:1-2:1, з одержанням кінцевого продукту у вигляді біло-жовтуватого пінистого порошку (270 мг, 85% вихід). МС (хімічна іонізація при атмосферному тиску) $m/z = 402.2$ ($M+H$).

Приклад 105

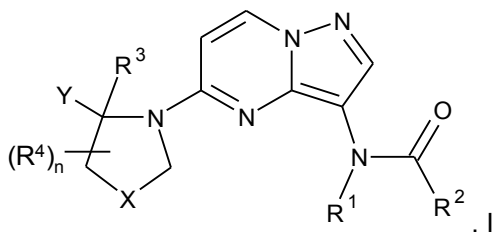


(R)-2-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло [1,5-а]піримідин-3-іламіно)-2-оксооцтова кислота

- (R)-метил 2-(5-(2-(2,5-діфторофеніл)піролідин-1-іл)піразоло[1,5-а]іламіно-2-оксоацетат
- 5 (Приклад 104; 100 мг, 0,249 ммоль) розчиняли в суміші розчинників ТГФ:MeOH:вода (2:2:1, 1 мл), з наступним додаванням LiOH·H₂O (31,4 мг, 0,747 ммоль). Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин для завершення реакції. Реакційну суміш концентрували, повторно розчиняли у воді (20 мл) і підкисляли 6 N HCl. Осад піддавався вакуумної фільтрації, обполіскувався водою, гептаном і висушувався у високому вакуумі, з одержанням кінцевого продукту у вигляді тонкого білого-жовтуватого порошку (50 мг, 52% вихід). MS (хімічна іонізація при розрідженні) m/z = 386.1 (M-H).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 15 1. Сполука, що має загальну формулу I

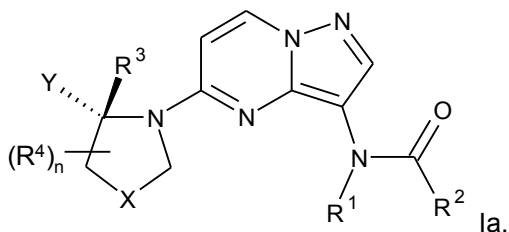


або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

- R¹ є H або (1-6Салкілом);
- 20 R² являє собою NR^bR^c, (1-4С)алкіл, (1-4С)фторалкіл, CF₃, (1-4С)гідроксіалкіл, -(1-4Салкіл)hetAr¹, -(1-4Салкіл)NH₂, -(1-4Салкіл)NH(1-4Салкіл), -(1-4Салкіл)N(1-4Салкіл)₂, hetAr², hetCys¹, hetCys², феніл, заміщений, за необхідності, NHSO₂(1-4Салкілом) або (3-6С)циклоалкілом, заміщеним, за необхідності, (1-4Салкілом), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(1-4Салкілом), CO₂H, C(=O)NR^aR^f або C(=O)OR^g;
- R^b є H або (1-6Салкілом);
- 25 R^c являє собою H, (1-4С)алкіл, (1-4С)гідроксіалкіл, hetAr³ або феніл, де зазначений феніл заміщений, за необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з галогену, CN, CF₃ і -O(1-4Салкілу), або NR^bR^c утворює 4-членне гетероциклічне кільце з атомом азоту, де зазначене гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома замісниками,
- 30 вибраними, незалежно, з галогену, OH, (1-4Салкілу), (1-4С)алкокси, -OC(=O)(1-4Салкілу), NH₂, -NHC(=O)O(1-4Салкілу) і (1-4С)гідроксіалкілу, або NR^bR^c утворює 5-6-членне гетероциклічне кільце з гетероатомом, що є азотом, і має, за необхідності, другий гетероатом або групу, вибрану з N, O і SO₂, де зазначене гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з
- 35 OH, галогену, CF₃, (1-4С)алкілу, CO₂(1-4Салкілу), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4Салкілу) і оксо, або NR^bR^c утворює 7-8-членне місткове гетероциклічне кільце з атомом азоту, і має, за необхідності, другий гетероатом, вибраний з N і O, де зазначене кільце заміщене, за необхідності, CO₂(1-4Салкілом);
- hetAr¹ є 5-членним гетероарильним кільцем, що має в кільці 1-3 атоми азоту;
- 40 hetAr² є 5-6-членним гетероарильним кільцем з щонайменше одним атомом азоту та має, за необхідності, другий гетероатом, вибраний, незалежно, з N і S, де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з (1-4Салкілу), галогену, -(1-4С)алкокси та NH(1-4Салкілу);
- hetCys¹ є зв'язаним з вуглицем 4-6-членним азіциклічним кільцем, що заміщене, за
- 45 необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з (1-4Салкілу) і CO₂(1-4Салкілу);

- hetCys² є піридиновим або піридазиновим кільцем, що заміщене, за необхідності, замісником, вибраним з (1-4C)алкілу;
 hetAr³ є 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має 1-2 гетероатоми, вибрані, незалежно, з N і O, і заміщене, за необхідності, одним або декількома замісниками, які вибираються, незалежно, з (1-4C)алкілу;
 R^e являє собою H або (1-4C)алкіл;
 R^f являє собою H, (1-4C)алкіл або (3-6C)циклоалкіл;
 або NR^eR^f утворює 4-6-членне азациклічне кільце, що має, за необхідності, додатковий гетероатом, вибраний з N і O, де дане азациклічне кільце заміщене, за необхідності, OH;
 R^g являє собою H або (1-6C)алкіл;
 Y являє собою (i) феніл, заміщений, за необхідності, одним або декількома замісниками, які вибираються, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF₃ і CHF₂, або (ii) 5-6-членне гетероарильне кільце, що має гетероатом, вибраний з N і S, де зазначене гетероарильне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома атомами галогену;
 X відсутнє або є -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- або -CH₂NR^d-;
 R^d являє собою H або (1-4C)алкіл;
 R³ являє собою H або (1-4C)алкіл;
 кожний R⁴ вибирається, незалежно, з галогену, (1-4C)алкілу, OH, (1-4C)алкокси, NH₂, NH(1-4C)алкілу і CH₂OH; і
 n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.
 2. Сполука за п. 1, де R² являє собою NR^bR^c, (1-4C)алкіл, (1-4C)фторалкіл, CF₃, (1-4C)гідроксіалкіл, -(1-4C)алкіл)hetAr¹, -(1-4C)алкіл)NH₂, -(1-4C)алкіл)NH(1-4C)алкіл), -(1-4C)алкіл)N(1-4C)алкіл)₂, hetAr², hetCys¹, hetCys², феніл, заміщений, за необхідності, NHSO₂(1-4C)алкілом) або (3-6C)циклоалкілом, заміщеним, за необхідності, (1-4C)алкілом), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(1-4C)алкілом) або CO₂H.
 3. Сполука за п. 1, де R² є NR^bR^c.
 4. Сполука за п. 1, де:
 NR^bR^c утворює 4-членне гетероциклічне кільце, що має атом азоту, де зазначене кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома замісниками, які вибираються, незалежно, з галогену, OH, (1-4C)алкілу), (1-4C)алкокси, -OC(=O)(1-4C)алкілу), NH₂,-NHC(=O)O(1-4C)алкілу) і (1-4C)гідроксіалкілу,
 або NR^bR^c утворює 5-6-членне гетероциклічне кільце з гетероатомом, що є азотом, і має, за необхідності, другий гетероатом або групу, вибрані з N, O і SO₂, де дане гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома замісниками, які вибираються, незалежно, з OH, галогену, CF₃, (1-4C)алкілу, CO₂(1-4C)алкілу), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C)алкілу) і оксо,
 або NR^bR^c утворює 7-8-членне місточкове гетероциклічне кільце з атомом азоту і має, за необхідності, другий гетероатом, вибраний з N і O, де зазначене кільце заміщене, за необхідності, CO₂(1-4C)алкілом).
 5. Сполука за п. 1, де:
 R^c являє собою H, (1-4C)алкіл, (1-4C)гідроксіалкіл, hetAr³ або феніл, де зазначений феніл заміщений, за необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з галогену, CN, CF₃ і -O(1-4C)алкілу).
 6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R² являє собою (1-4C)алкіл, (1-4C)фторалкіл, CF₃, -(1-4C)алкіл)hetAr¹ або -(1-4C)алкіл)NH(1-4C)алкіл).
 7. Сполука за п. 1, де R² є hetAr², hetCys¹ або hetCys².
 8. Сполука за п. 1, де R² є фенілом, заміщеним, за необхідності, NHSO₂(1-4C)алкілом).
 9. Сполука за п.1, де R² являє собою (3-6C)циклоалкіл, заміщений, за необхідності, (1-4C)алкілом), CN, OH, CF₃, CO₂(1-4C)алкілом) або CO₂H.
 10. Сполука за п. 1, де R² є C(=O)NR^eR^f або C(=O)OR^g.
 11. Сполука за п. 1, де X відсутнє або є -CH₂- або -CH₂CH₂-.
 12. Сполука за п. 11, де X є -CH²-.
 13. Сполука за п. 1, де X є CH₂O-.
 14. Сполука за п. 1, де X є -CH₂NR^d-.
 15. Сполука за п. 1, де Y є фенілом, заміщеним, за необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з галогену, (1-4C)алкокси, CF₃ і CHF₂.
 16. Сполука за п. 15, де Y являє собою феніл, 3-фторфеніл, 2,5-дифторфеніл, 2-хлор-5-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 2-метокси-5-фторфеніл, 2-трифторметил-5-фторфеніл, 2-дифторметил-5-фторфеніл або 3-хлор-5-фторфеніл.
 17. Сполука за п. 1, де Y є 5-6-членним гетероарильним кільцем, що має гетероатом, вибраний з N і S, де зазначене кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома атомами галогену.

18. Сполука за п. 1, де Y має абсолютну конфігурацію 1a:



19. Сполука за п. 1, де R³ є H.

20. Сполука за п. 1, де:

R¹ є H або (1-6Салкілом);

R² є NR^bR^c;

NR^bR^c утворює 4-членне гетероциклічне кільце з атомом азоту, де зазначене гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з галогену, OH, (1-4Салкілу), (1-4С)алкокси, -OC(=O)(1-4Салкілу), NH₂, -NHC(=O)O(1-4Салкілу) і (1-4С)гідроксіалкілу,

або NR^bR^c утворює 5-6-членне гетероциклічне кільце з гетероатомом, що є азотом, і має, за необхідності, другий гетероатом або групу, вибрану з N, O і SO₂, де дане гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з OH, галогену, CF₃, (1-4С)алкілу, CO₂(1-4Салкілу), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4Салкілу) і оксо;

Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з галогену, (1-4С)алкокси, CF₃ і CHF₂;

X відсутній або є -CH₂- або -CH₂CH₂-;

R³ є H або (1-4Салкілом);

кожний R⁴ вибирається, незалежно, з галогену, (1-4С)алкілу, OH, (1-4С)алкокси, NH₂, NH(1-4Салкілу) і CH₂OH; і

n дорівнює 0, 1 або 2.

21. Сполука за п. 20, де:

R¹ є H або (1-6Салкілом);

R² є NR^bR^c;

NR^bR^c утворює 5-6-членне гетероциклічне кільце з гетероатомом, що є азотом, і має, за необхідності, другий гетероатом або групу, вибрану з N, O і SO₂, де дане гетероциклічне кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з OH, галогену, CF₃, (1-4С)алкілу, CO₂(1-4Салкілу), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4Салкілу) і оксо;

Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з галогену, (1-4С)алкокси, CF₃ і CHF₂;

X є -CH₂-;

R³ є H або (1-4Салкілом);

кожний R⁴ вибирається, незалежно, з галогену, (1-4С)алкілу, OH, (1-4С)алкокси, NH₂, NH(1-4Салкілу) і CH₂OH; і

n дорівнює 0, 1 або 2.

22. Сполука за п. 21, де гетероциклічне кільце, утворене NR^bR^c, заміщене, за необхідності, одним або двома замісниками, вибраними, незалежно, з OH, F, NH₂, CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, метилу, етилу, ізопропілу, CO₂C(CH₂)₃ і оксо.

23. Сполука за п. 22, де Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома атомами галогену.

24. Сполука за п. 23, де Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або двома атомами фтору.

25. Сполука за п. 20, де: R¹ є H або (1-6Салкілом);

R² є NR^bR^c;

NR^bR^c утворює 4-членне гетероциклічне кільце з атомом азоту, де зазначене кільце заміщене, за необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з галогену, OH, (1-4Салкілу), (1-4С)алкокси, -OC(=O)(1-4Салкілу), NH₂, -NHC(=O)O(1-4Салкілу) і (1-4С)гідроксіалкілу;

Y є фенілом, заміщеним, за необхідності, одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з галогену, (1-4С)алкокси, CF₃ і CHF₂;

X є -CH₂-;

R³ є H або (1-4Салкілом);

кожний R⁴ вибирається, незалежно, з галогену, (1-4С)алкілу, OH, (1-4С)алкокси, NH₂, NH(1-4Салкілу) і CH₂OH; і

n дорівнює 0, 1 або 2.

26. Сполука за п. 25, де гетероциклічне кільце, утворене NR^bR^c , заміщене, за необхідності, одним або двома замісниками, вибраними, незалежно, з F, OH, метилу, OMe, $\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ і CH_2OH .

5 27. Сполука за п. 26, де Y є фенілом, що заміщений, за необхідності, одним або декількома галогеновими атомами.

28. Сполука за п. 27, де Y є фенілом, заміщеним, за необхідності, одним або двома атомами фтору.

29. Сполука за п. 20, де n дорівнює 0 або 1.

10 30. Сполука за п. 29, де R^3 є воднем.

31. Сполука за п. 30 де R^1 є воднем.

32. Сполука за п. 1, де є трифторацетатом, сульфатом або гідрохлоридом.

33. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I, як визначено в будь-якому з пп. 1-32, або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

15 34. Спосіб лікування болю, раку, запалення, нейродегенеративного захворювання або інфекції *Tyranosoma cruzi* у ссавця, за яким вводять ссавцеві терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, як визначено в будь-якому з пп. 1-32, або її фармацевтично прийнятної солі.

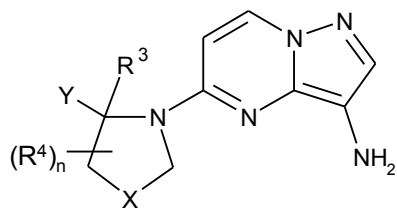
35. Спосіб лікування остеолітичного захворювання у ссавця, за яким вводять зазначеному ссавцеві терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, як визначено в будь-якому з пп. 1-32, або її фармацевтично прийнятної солі.

20 36. Сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-32 для застосування в лікуванні болю, раку, запалення, нейродегенеративного захворювання або інфекції *Tyranosoma cruzi* у ссавця.

37. Сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-32 для застосування в лікуванні остеолітичного захворювання у ссавців.

25 38. Спосіб одержання сполуки згідно з п. 1, за яким здійснюють:

(a) для сполуки формули I, де R^2 є NR^bR^c , реакцію сполуки формули II



II

зі сполукою формули HNR^bR^c , у присутності агента зв'язування; або

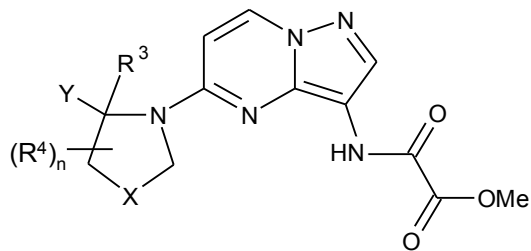
30 (b) для сполуки формули I, де R^2 є NR^bR^c і R^b є H, реакцію сполуки формули II із сполукою формули $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{R}^c$; або

(c) для сполуки формули I, де R^2 є hetAr^2 або фенілом, що заміщений, за необхідності, NHSO_2 (1-4Салкілом), реакцію сполуки формули II з відповідною сполукою формули $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}^2$, у присутності агента зв'язування або основи; або

35 (d) для сполуки формули I, де R^2 являє собою (1-4С)алкіл, (1-4С)фторалкіл, CF_3 , (1-4С)гідроксіалкіл або (3-6С)циклоалкіл, заміщений, за необхідності, (1-4Салкілом), CN, OH, CF_3 , CO_2 (1-4Салкілом) або CO_2H , реакцію сполуки формули II зі сполукою формули $(\text{R}^2\text{CO})_2\text{O}$, у присутності основи; або

40 (e) для сполуки формули I, де R^2 являє собою (1-4С)алкіл, (1-4С)фторалкіл, CF_3 , (1-4С)гідроксіалкіл або (3-6С)циклоалкіл, заміщений, за необхідності, (1-4Салкілом), CN, OH, CF_3 , CO_2 (1-4Салкілом) або CO_2H , реакцію сполуки формули II зі сполукою формули $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}^2$, у присутності агента зв'язування та основи; або

(f) для сполуки формули I, де R^2 є $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, реакцію сполуки формули VII



VII

45 зі сполукою формули HNR^eR^f , у присутності основи; або

(g) для сполуки формули I, де $R^2 \in C(=O)OR^9$, реакцію сполуки формули II з метил-2-хлор-2-оксоацетатом, і обробку гідроксидом лужного металу з одержанням сполуки формули I, де $R^9 \in H$; і

видалення або введення, за необхідності, будь-яких захисних груп, і одержання, за необхідності, солі.

5

39. Сполука, вибрана з групи:

(R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин-1-карбоксаміду;

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

10

(R)-1-трет-бутил-3-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)сечовини;

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

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

(R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-і-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-карбоксамід;

15

(R)-N-(5-(4,4-дифтор-2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)морфолін-4-карбоксамід;

20

N-(5-(2-(3-фторфеніл)-2-метилпіролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(3-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(2-(диформетил)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіязетидин-1-карбоксамід;

25

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

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

30

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

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

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

35

(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-(4-фторфеніл)сечовини;

(R)-1-(4-хлорфеніл)-3-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)сечовини;

40

(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-(4-метоксифеніл)сечовини;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метоксіязетидин-1-карбоксамід;

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідрокси-3-метилазетидин-1-карбоксамід;

45

(R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)морфолін-4-карбоксамід;

(S)-трет-бутил-4-(5-((R)-2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату;

50

(S)-N-(5-((R)-2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксамід;

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

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

55

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

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

- (S)-трет-бутил-4-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл)-2-метилпіперазин-1-карбоксилату;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилпіперазин-1-карбоксаміду гідрохлориду;
- 5 (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіазетидин-1-карбоксаміду;
- (R)-метил-1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл)циклопропанкарбоксилату;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл)циклопропанкарбонової кислоти;
- 10 (S)-N-(5-((R)-2-(3-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідін-1-карбоксаміду;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-(дифторметил)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідін-1-карбоксаміду;
- 15 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(дифторметил)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідін-1-карбоксаміду;
- (R)-N-(5-(2-(2-(дифторметил)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксаміду;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-(дифторметил)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксаміду;
- 20 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(дифторметил)-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксаміду;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіролідін-1-карбоксаміду;
- 25 (R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксаміду;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксаміду;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксаміду;
- 30 (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піваламіду;
- (R)-трет-бутил-3-(5-(2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл)азетидин-1-карбоксилату;
- (R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)азетидин-3-карбоксаміду;
- 35 (R)-трет-бутил-4-(5-(2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)карбамоїл)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату;
- (R)-N-(5-(2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-4-метилпіперидин-4-карбоксаміду;
- 40 (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-гідрокси-2-метилпропанаміду;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксаміду;
- (R)-1-ціано-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)циклопропанкарбоксаміду;
- 45 (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-метилпіролідін-2-карбоксаміду;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-фтор-2-метилпропанаміду;
- 50 (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-(ізопропіламіно)тіазол-4-карбоксаміду;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-метил-2-(1H-1,2,4-тіазол-1-іл)пропанаміду;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піразин-2-карбоксаміду;
- 55 (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксаміду;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піколінамід;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-6-метилпіколінамід;
- 60 (R)-5-хлор-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піколінамід;

- (R)-4-хлор-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піколінамід;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилпіколінамід;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідрокси-2,2-диметилпропанамід;
- 5 (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1-гідроксициклопропанкарбоксамід;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-метил-2-(метиламіно)пропанамід;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піримідин-2-карбоксамід;
- 10 (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піколінамід;
- (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилпіколінамід;
- (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-карбоксамід;
- 15 (R)-6-хлор-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)піколінамід;
- (R)-4-(етилсульфонамід)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)бензамід;
- (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1-метил-1Н-піразол-3-карбоксамід;
- 20 (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1Н-піразол-3-карбоксамід;
- (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-6-метоксипіколінамід;
- (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)нікотинамід;
- (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)ізонікотинамід;
- 25 (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-6-метилнікотинамід;
- (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-метоксинікотинамід;
- (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-метилізонікотинамід;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-хлор-5-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксамід;
- 30 (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксамід;
- (R)-N-(5-(2-(3-фторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-1-метил-1Н-імідазол-2-карбоксамід;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксамід;
- 35 (R)-N-(5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксамід;
- (R)-N-(5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксамід;
- 40 (S)-N-(5-((R)-2-(5-фтор-2-(трифторметил)феніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксамід;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксамід;
- (R)-N-(5-((R)-2-(5-фторпіридин-3-іл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксамід;
- 45 (S)-N-(5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксамід;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-фтор-2-метоксифеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксамід;
- 50 (1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-окса-5-азабіцкло[2.2.1]гептан-5-карбоксамід;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксамід;
- (1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксициклопентанкарбоксамід;
- 55 (1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксициклопентанкарбоксамід;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-3-гідроксициклобутанкарбоксамід;

- (R)-N¹-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-N²,N²-диметилноксальаміду;
 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-N²-метилноксальаміду;
 5 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)ноксальаміду;
 (R)-N¹-циклопропіл-N²-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)ноксальаміду;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-(3-гідроксіязетидин-1-іл)-2-ноксоацетаміду;
 10 N-(5-((R)-2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)-2-ноксоацетаміду;
 (R)-N-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іл)-2-морфоліно-2-ноксоацетаміду;
 (R)-метил-2-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іламіно)-2-ноксоацетату;
 15 (R)-2-(5-(2-(2,5-дифторфеніл)піролідін-1-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-іламіно)-2-ноксооцтової кислоти;
 або її фармацевтично прийнятні солі.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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

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