

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043792

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.23

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
202091475

(22) Дата подачи заявки
2018.12.12

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 5-(2-(2,5-ДИФТОРФЕНИЛ)ПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)-3-(1Н-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ)ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНА И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TRK КИНАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/599,490

(56) WO-A1-2016097869

(32) 2017.12.15

(33) US

(43) 2020.09.09

(86) PCT/US2018/065187

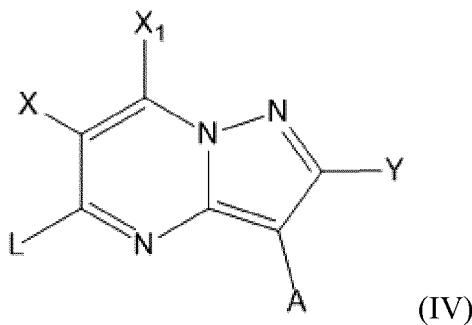
(87) WO 2019/118584 2019.06.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПИРАМИД БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Пал Коллол (US), Сибла Стефан,
Альберт Винсент, Брюно-Латур
Николя, Будро Джонатан (CA)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к производным пиразоло[1,5-а]пиримидина формулы (IV) в качестве ингибиторов Trk киназы для лечения рака и воспалительных заболеваний.



B1

043792

043792

B1

Родственная заявка

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество на основании предварительной заявки на патент США № 62/599490, поданной 15 декабря 2017 года, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к ингибиторам тропомиозин-рецепторных киназ (Trk), подходящим для лечения заболеваний или нарушений, связанных с Trk киназами или гибридными Trk киназами. В частности, изобретение относится к соединениям и содержащим их композициям, которые ингибируют Trk киназы или гибридные Trk киназы, к способам лечения заболеваний или нарушений, связанных с Trk киназами или гибридными Trk киназами, и к способам синтеза указанных соединений.

Уровень техники

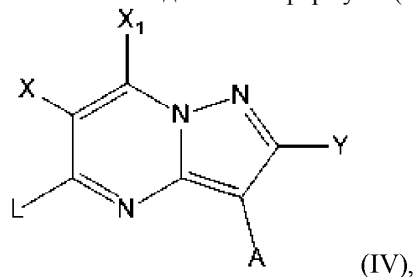
Семейство тропомиозин-рецепторных киназ включает TrkA, TrkB, TrkC и p75 и выступает в качестве высокоаффинных рецепторов клеточной поверхности для факторов роста NGF, BDNF, NT3 и NT4, соответственно. Сигнальный путь Trk регулируется рядом внутриклеточных сигнальных каскадов, которые включают белковые продукты, кодируемые протоонкогенами и генами-супрессорами опухолей, большинство из которых необходимы для развития нейронов и онкогенеза (см., например, C Thiele, et al. (2009) Clin. Cancer Res. 15: 5962). Факторы роста представляют собой важные сигнальные молекулы, которые являются промоторами роста, развития и гомеостаза клеточных систем. Ингибирование указанных рецепторов может приводить к модуляции или ингибированию внутриклеточных сигнальных каскадов, которые регулируют рост и пролиферацию клеток, системы коммуникации между клетками, которая регулирует передачу сигналов, механизм обратной связи и гомеостаз. Указанные факторы роста задействованы при росте и пролиферации как нейронов, так и ненейрональных клеток.

Успехи в обнаружении онкогенных мутаций в опухолях позволили выявить онкогенные изменения, такие как слияния генов, кодирующих TrkA (NTRK1), TrkB (NTRK2) и TrkC (NTRK3) рецепторные тирозинкиназы, при разных типах опухолей (см. Vaishnavi, A. et al. (2015) Cancer Discov. 5(1): 1-10). Такие слияния генов были обнаружены при разнообразных типах рака и могут представлять собой перспективные мишени для высокоточной химиотерапии. Например, было обнаружено, что слияние генов TPM3-NTRK1 происходит, главным образом, в клетках колоректального рака и аденокарциномы легкого, тогда как слияние генов ETV6-NTRK3 является преобладающим слиянием генов при злокачественных образованиях, таких как секреторная карцинома молочной железы и аналог секреторной карциномы молочной железы (MASC).

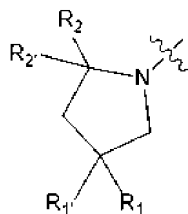
Ингибирование Trk низкомолекулярными ингибиторами, таким образом, может обладать потенциалом для лечения воспалительных заболеваний, инфекций, аутоиммунных нарушений, инсульта, ишемии, сердечных нарушений, неврологических расстройств, дерматологических нарушений, фиброгенных нарушений, пролиферативных нарушений, гиперпролиферативных нарушений, нераковых гиперпролиферативных нарушений, опухолей, лейкозов, новообразований, раковых заболеваний, карцином, метаболических заболеваний, злокачественных заболеваний, ретенноза сосудов, псориаза, атопического дерматита, прурита, экземы, синдрома Горлина, синдрома Нетертона, базальноклеточной карциномы, дерматомиозита, цилиндром, атеросклероза, ревматоидного артрита, остеоартрита, сердечной недостаточности, хронической боли, нейропатической боли и других нарушений. По указанной причине сохраняется значительная потребность в высокоактивных низкомолекулярных ингибиторах Trk киназ.

Краткое описание изобретения

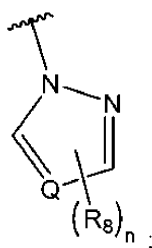
Первый аспект изобретения относится к соединениям формулы (IV):



и их фармацевтически приемлемым солям, где
 X представляет собой H;
 X₁ представляет собой H или D;
 Y представляет собой H или D;
 L представляет собой



или $-NR_5-(CR_3R_4)-(C_6-C_{10})$ арил;
 каждый R_1 и $R_{1'}$ представляет собой H;
 R_2 представляет собой (C_6-C_{10}) арил или 5- или 6-членный гетероарил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_7 ;
 R_2' представляет собой H или D;
 каждый R_3 , R_4 и R_5 в каждом случае независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;
 каждый R_7 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или галоген;
 A представляет собой



Q представляет собой N или CR_9 ;
 каждый из R_8 и R_9 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, циано, (C_0-C_6) алкил- OR^a , (C_0-C_6) алкил- NR^bR^c , (C_0-C_6) алкил- $C(O)R^a$, (C_0-C_6) алкил- $P(O)R^aR^b$, (C_0-C_6) алкил- $S(O)_pR^a$, $NR^cC(O)R^a$, $NR^cS(O)_2R^a$ или R^w , или R_8 и R_9 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более R^{S1} ;
 каждый R^w независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_8) циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, (C_6-C_{10}) арил или 5-10-членный гетероарил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{S2} ;
 каждый из R^{S1} и R^{S2} в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, циано, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_0-C_3) алкил- OR^c , (C_0-C_3) алкил- NR^cR^d , $C(O)OR^c$ или $C(O)NR^cR^d$;
 каждый из R^a , R^b , R^c и R^d независимо представляет собой R^i , (C_3-C_8) циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, (C_0-C_3) алкил- OR^e или (C_0-C_3) алкил- NR^eNR^h , или R^a и R^b , или R^c и R^d совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S;
 каждый из R^c , R^e , R^h и R^i независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил;
 n равен 0, 1 или 2; и
 p равен 0, 1 или 2.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Другой аспект изобретения относится к способу ингибирования тропомиозин-рецепторной киназы (Тгк) в клетке. Способ включает приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект изобретения относится к способу ингибирования тропомиозин-рецепторной киназы (Тгк) у субъекта, нуждающегося в этом. Способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, где заболевание или нарушение является Тгк-зависимым. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией тропомиозин-рецепторной киназы, эффективного количества соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении дополнительно предложены способы лечения заболевания или нарушения, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительные заболевания, инфекции, аутоиммунные нарушения, инсульт, ишемию, сердечные нарушения, неврологические расстройства, дерматологические нару-

шения, фиброгенные нарушения, пролиферативные нарушения, гиперпролиферативные нарушения, не-раковые гиперпролиферативные нарушения, опухоли, лейкозы, новообразования, раковые заболевания, карциномы, метаболические заболевания, злокачественные заболевания, рестеноз сосудов, псориаз, атопический дерматит, прурит, экзему, синдром Горлина, синдром Нетертона, базальноклеточную карциному, дерматомиозит, цилиндры, атеросклероз, ревматоидный артрит, остеоартрит, сердечную недостаточность, хроническую боль, нейропатическую боль, включающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере от одного из указанных заболеваний или нарушений, соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание или нарушение является Tgk-зависимым.

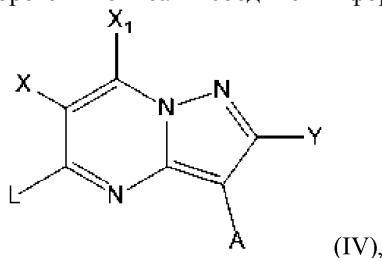
В настоящем изобретении дополнительно предложены соединения и композиции, обладающие улучшенной эффективностью и профилем безопасности по сравнению с известными ингибиторами тропомиозин-рецепторной киназы (Tgk). В настоящем изобретении также предложены агенты с новыми механизмами действия в отношении тропомиозин-рецепторных киназ (Tgk) для лечения разных типов заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительные заболевания, инфекции, аутоиммунные нарушения, инсульт, ишемию, сердечные нарушения, неврологические расстройства, дерматологические нарушения, фиброгенные нарушения, пролиферативные нарушения, гиперпролиферативные нарушения, не-раковые гиперпролиферативные нарушения, опухоли, лейкозы, новообразования, раковые заболевания, карциномы, метаболические заболевания, злокачественные заболевания, рестеноз сосудов, псориаз, атопический дерматит, прурит, экзему, синдром Горлина, синдром Нетертона, базальноклеточную карциному, дерматомиозит, цилиндры, атеросклероз, ревматоидный артрит, остеоартрит, сердечную недостаточность, хроническую боль и нейропатическую боль. В конечном счете, настоящее изобретение предлагает медицинскому сообществу новую фармакологическую стратегию для лечения заболеваний и нарушений, связанных с тропомиозин-рецепторными киназами (Tgk).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, которые способны ингибировать активность одной или более тропомиозин-рецепторных киназ (Tgk). В изобретении предложены способы лечения или ослабления заболевания или нарушения, при котором задействованы одна или более тропомиозин-рецепторных киназ (Tgk), путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли. Способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения ряда заболеваний и нарушений, зависящих от тропомиозин-рецепторных киназ (Tgk), путем ингибирования активности одной или более тропомиозин-рецепторных киназ (Tgk). Ингибирование тропомиозин-рецепторных киназ (Tgk) обеспечивает новый подход для лечения или ослабления заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительные заболевания, инфекции, аутоиммунные нарушения, инсульт, ишемию, сердечные нарушения, неврологические расстройства, дерматологические нарушения, фиброгенные нарушения, пролиферативные нарушения, гиперпролиферативные нарушения, не-раковые гиперпролиферативные нарушения, опухоли, лейкозы, новообразования, раковые заболевания, карциномы, метаболические заболевания, злокачественные заболевания, рестеноз сосудов, псориаз, атопический дерматит, прурит, экзему, синдром Горлина, синдром Нетертона, базальноклеточную карциному, дерматомиозит, цилиндры, атеросклероз, ревматоидный артрит, остеоартрит, сердечную недостаточность, хроническую боль и нейропатическую боль.

В изобретении дополнительно предложены способы лечения или ослабления заболевания или нарушения, при которых задействованы одна или более тропомиозин-рецепторных киназ (Tgk), путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно первому аспекту изобретения описаны соединения формулы (IV):



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, изотопы, пролекарства, стереоизомеры и таутомеры, где A, L, X, X₁ и Y такие, как описано выше в настоящем документе.

Детали изобретения приведены в ниже в прилагаемом описании. Несмотря на то, что при реализации или исследовании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, схожие или эквивалентные тем, что описаны в настоящем документе, далее будут описаны иллюстративные способы и материалы. Другие отличительные признаки, задачи и преимущества изобретения станут понятны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают множественное число, если в контексте явным образом не указано иное. Если

отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Содержание всех патентов и публикаций, цитируемых в настоящем описании, включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок.

Определения

Формы единственного числа (соответствующие англ. "a" и "an") в настоящем описании относятся к одному или более чем к одному (т.е. по меньшей мере к одному) грамматическому объекту, который в английской интерпретации обозначен при помощи артикля. Например, "элемент" (англ. "an element") обозначает один элемент или более чем один элемент.

Термин "и/или" используют в настоящем документе как в значении "и", так и в значении "или", если не указано иное.

Следует понимать, что термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может быть (но это не является обязательным требованием) связан с другими заместителями (например, с гетероатомами). Например, алкильная группа, которая является необязательно замещенной, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (т.е. чистый углеводород). В качестве альтернативы, такая же необязательно замещенная алкильная группа может содержать заместители, отличные от водорода. Например, она может быть связана в любой точке цепи с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в настоящем документе. Таким образом, термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент может содержать другие функциональные группы, но не обязательно содержит какие-либо другие функциональные группы. Подходящие заместители, используемые для необязательного замещения описанных групп, включают без ограничений галоген, оксо, -ОН, -СN, -СООН, -СН₂CN, -О-(С₁-С₆)алкил, (С₁-С₆)алкил, С₁-С₆ алкокси, (С₁-С₆)галогеналкил, С₁-С₆ галогеналкокси, -О-(С₂-С₆)алкенил, -О-(С₂-С₆)алкинил, (С₂-С₆)алкенил, (С₂-С₆)алкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)₂, -ОС(О)(С₁-С₆)алкил, -С(О)(С₁-С₆)алкил, -ОС(О)О(С₁-С₆)алкил, -NH₂, -NH((С₁-С₆)алкил), -N((С₁-С₆)алкил)₂, -NHC(О)(С₁-С₆)алкил, -С(О)NH(С₁-С₆)алкил, -S(O)₂(С₁-С₆)алкил, -S(O)NH(С₁-С₆)алкил и S(O)N((С₁-С₆)алкил)₂. Заместители сами по себе могут быть необязательно замещенными. "Необязательно замещенный" в настоящем документе также относится к "замещенному" или "незамещенному", значения которых описаны ниже.

В настоящем документе термин "замещенный" означает, что указанная(ый) группа или фрагмент содержит один или более подходящих заместителей, где заместители могут быть соединены с указанной(ым) группой или фрагментом по одному или более положениям. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может означать, что циклоалкил соединен с одним атомом в ариле посредством связи или конденсирован с арилом, и они содержат два или более общих атомов.

В настоящем документе термин "незамещенный" означает, что указанная группа не содержит заместители.

Если отсутствуют иные конкретные определения, то термин "арил" относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим от 1 до 3 ароматических колец, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. При наличии двух ароматических колец (бициклических и т.д.) ароматические кольца в арильной группе могут быть соединены через одну точку (например, бифенил) или могут быть конденсированными (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, например, 1-5 заместителями, присоединенными по любому положению. Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, -Н, -галоген, -О-(С₁-С₆)алкил, (С₁-С₆)алкил, -О-(С₂-С₆)алкенил, -О-(С₂-С₆)алкинил, (С₂-С₆)алкенил, (С₂-С₆)алкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)₂, -ОС(О)(С₁-С₆)алкил, -С(О)(С₁-С₆)алкил, -ОС(О)О(С₁-С₆)алкил, NH₂, NH((С₁-С₆)алкил), N((С₁-С₆)алкил)₂, -S(O)₂(С₁-С₆)алкил, -S(O)NH(С₁-С₆)алкил и S(O)N((С₁-С₆)алкил)₂. Заместители сами по себе могут быть необязательно замещенными. Кроме того, если арильные группы, определенные в настоящем документе, содержат два конденсированных кольца, то ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо может быть конденсировано с полностью насыщенным кольцом. Примеры кольцевых систем указанных арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталинил, тетрагидробензоаннуленил и т.д.

Если отсутствуют иные конкретные определения, то "гетероарил" обозначает одновалентный моноциклический ароматический радикал, содержащий от 5 до 24 атомов в кольце, или полициклический ароматический радикал, содержащий один или более гетероатомов в кольце, выбранных из N, O или S, где оставшиеся атомы в кольце представляют собой С. Гетероарил, такой как определено в настоящем документе, также обозначает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или более заместителями, описанными в настоящем документе. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиadiaзол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-с]пиридинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-с]пиридинил, пирроло[3,2-с]пиридинил,

пиразоло[3,4-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, тиено[2,3-с]пиридинил, тиено[2,3-б]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[de]изохинолинил, пиридо[4,3-б][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-б]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-а]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-б]пиридинил, пирроло[3,4-б]пиридинил, пирроло[3,2-б]пиридинил, имидазо[5,4-б]пиридинил, пирроло[1,2-а]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-а]пиримидинил, 3,4-дигидро-2Н-1λ²-пирроло[2,1-б]пиримидин, дибензо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-с]пиридинил, фуро[2,3-с]пиридинил, 1Н-пиридо[3,4-б][1,4]тиазинил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, фуро[2,3-б]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-б]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-а]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазинил, бензо[с][1,2,5]тиадиазолил, бензо[с][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-б][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-б]пирролил, 3Н-индолил и их производные. Кроме того, если арильные группы, определенные в настоящем документе, содержат два конденсированных кольца, то ненасыщенное или частично насыщенное кольцо может быть конденсировано с полностью насыщенным кольцом. Примеры кольцевых систем указанных гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

"Галоген" или "гало" относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Алкил относится к линейному или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему 1-12 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆)алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

"Алкокси" относится к линейному или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему 1-12 атомов углерода, содержащему концевой атом "О" в цепи, т.е. -О(алкил). Примеры алкоксигрупп включают без ограничений метокси-, этокси-, пропокси-, бутокси-, трет-бутокси или пентоксигруппы.

"Алкенил" относится к линейному или разветвленному ненасыщенному углеводороду, содержащему 2-12 атомов углерода. "Алкенильная" группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь в алкенильной группе может быть несопряженной или сопряженной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобуценил, пентенил или гексенил.

Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. Алкенил, такой как определено в настоящем документе, может быть линейным или разветвленным.

"Алкинил" относится к линейному или разветвленному ненасыщенному углеводороду, содержащему 2-12 атомов углерода. "Алкинильная" группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропаргил, н-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

Термин "алкилен" или "алкиленил" относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из указанных выше одновалентных алкильных групп может быть превращена в алкилен путем удаления второго атома водорода в алкиле. Алкилен, такой как определено в настоящем документе, также можно представлять собой C₁-C₆ алкилен. Кроме того, алкилен может представлять собой C₁-C₄ алкилен. Типовые алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- и т.д.

Термин "аминоалкил" в настоящем документе относится к алкильной группе, такой как определено в настоящем документе, замещенной одним или более аминами. Примеры аминоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, аминометил, диаминометил, аминоэтил, 1,2-аминоэтил и т.д.

"Циклоалкил" обозначает моноциклические или полициклические насыщенные углеродные кольца (например, конденсированные, мостиковые или спиро-кольца), содержащие 3-18 атомов углерода (например, C₃-C₁₀). Примеры циклоалкильных групп включают без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, циклооктан, норборнанил, норборненил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил.

"Гетероциклил" или "гетероциклоалкил" обозначает моноциклические или полициклические кольца (например, конденсированные, мостиковые или спиро-кольца), содержащие атомы углерода и гетероатомы, выбранные из кислорода, азота или серы, где атомы углерода и гетероатомы в кольце не имеют общих делокализованных π-электронов (отсутствует ароматичность). Гетероциклоалкил может представлять собой 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное кольцо. Кольцевая структура гетероциклоалкила может быть замещена одним или более заместителями. Заместители сами по себе могут быть обязательно замещенными. Примеры гетероциклильных колец включают, но не ограничиваются ими, оксетанил, азетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазоли-

динил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, S-оксид тиоморфолинила, S-диоксид тиоморфолинила, пиперазинил, азепинил, оксепинил, diaзепинил, тропанил, оксазолидинонил и гомотропанил. В соответствии с настоящим изобретением 3-10-членный гетероцикл относится к насыщенным или частично насыщенным неароматическим кольцевым структурам, содержащим от 3 до 10 атомов, в которых присутствует по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы N, O или S.

Термин "гидроксиалкил" обозначает алкильную группу, такую как определено выше, где алкильная группа замещена одной или более группами -ОН. Примеры гидроксиалкильных групп включают HO-CH₂-, HO-CH₂-CH₂- и CH₃-CH(OH)-.

Термин "галогеналкил" в настоящем документе относится к алкильной группе, такой как определено в настоящем документе, замещенной одним или более атомами галогенов. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т.д.

Термин "галогеналкокси" в настоящем документе относится к алкоксигруппе, такой как определено в настоящем документе, замещенной одним или более атомами галогенов. Примеры галогеналкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтокси, трихлорметокси и т.д.

Термин "циано" в настоящем документе обозначает заместитель, содержащий атом углерода, соединенный с атомом азота тройной связью, т.е. C≡N.

Термин "амин" в настоящем документе относится к первичным (R-NH₂, R≠H), вторичным (R₂-NH, R₂≠H) и третичным (R₃-N, R≠H) аминам. Предполагается, что замещенный амин обозначает амин, в котором по меньшей мере один из атомов водорода заменен на заместитель.

Термин "амино" в настоящем документе обозначает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота. В частности, в термин "амино" включены NH₂, -NH(алкил) или алкиламино, -N(алкил)₂ или диалкиламино, амид-, карбамид-, мочевины и сульфамидный заместители.

Термин "диалкиламино" в настоящем документе относится к аминогруппе или группе NH₂, в которой оба атома водорода заменены на алкильные группы, такие как определено выше в настоящем документе, т.е. -N(алкил)₂. Алкильные группы при аминогруппе могут представлять собой одинаковые или разные алкильные группы. Примеры алкиламиногрупп включают, но не ограничиваются ими, диметиламино (т.е. -N(CH₃)₂), диэтиламино, дипропиламино, диизопропиламино, ди-n-бутиламино, ди-втор-бутиламино, ди-трет-бутиламино, метил(этил)амино, метил(бутил)амино и т.д.

Термин "оксо" в настоящем документе относится к группе "=O". "Спироциклоалкил" или "спироцикл" обозначает углеродсодержащие бициклические системы колец, в которых кольца соединены друг с другом через один атом. Кольца могут иметь разные размер и природу или могут иметь одинаковые размер и природу. Примеры включают спиропентан, спирогексан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан. Одно кольцо или оба кольца в спироцикле могут быть конденсированы с другим карбоциклическим, гетероциклическим, ароматическим или гетероароматическим кольцом. Один или более атомов углерода в спироцикле могут быть замещены на гетероатом (например, O, N, S или P). (C₃-C₁₂) спироциклоалкил представляет собой спироцикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода. Один или более атомов углерода могут быть замещены на гетероатом.

Следует понимать, что термин "спирогетероциклоалкил" или "спирогетероцикл" обозначает спироцикл, в котором по меньшей мере одно из колец представляет собой гетероцикл (например, по меньшей мере одно из колец представляет собой фуранил, морфолинил или пиперадинил).

Термин "сольват" относится к комплексу с непостоянной стехиометрией, образованному растворенным веществом и растворителем. Указанные растворители для задач изобретения не должны отрицательно влиять на биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются ими, воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, в которых молекула растворителя представляет собой воду, как правило, называют гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие непостоянные количества воды.

Термин "изомер" относится к соединениям, которые имеют одинаковые состав и молекулярную массу, но отличаются физическими и/или химическими свойствами. Структурные различия могут представлять собой разницу в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, то соединения формулы (IV) могут содержать один или более асимметрических атомов углерода и могут существовать в виде рацематов, рацемических смесей и в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров.

В изобретение также включены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество описанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Типовые "фармацевтически приемлемые соли" включают, например, водорастворимые и не растворимые в воде соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостилбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, бикартрат, борат, бромид, бутират, соли кальция, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, кла-

вуланат, дигидрохлорид, эдетат, эдиллизат, эстолат, эзилат, фумерат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанлат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, соли гидрамина, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, соли магния, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, нафзилат, нитрат, соль N-метилглюкамина, аммонийную соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метилен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

"Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например, человека, мышшь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, не являющегося человеком, такого как маргышка, шимпанзе, бабуин или резус.

"Эффективное количество", если его используют в отношении соединения, представляет собой количество, эффективное для лечения заболевания у субъекта, такого как описано в настоящем документе.

Термин "носитель" в настоящем изобретении включает носители, вспомогательные вещества и разбавители и обозначает вещество, композицию или наполнитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, применяемый при переносе или транспортировке фармацевтического агента из одного органа или части организма в другой орган или часть организма субъекта.

Термин "лечение" в отношении субъекта относится к улучшению по меньшей мере одного симптома нарушения у субъекта. Лечение включает излечение, улучшение состояния или по меньшей мере частичное ослабление нарушения.

Термин "нарушение" в настоящем изобретении обозначает "заболевание", "состояние" или "болезнь" и используется взаимозаменяемо с указанными терминами, если не указано иное.

Термин "вводить", "введение" или "способ введения" в настоящем изобретении относится как к прямому введению описанного соединения или фармацевтически приемлемой соли описанного соединения или композиции субъекту, так и к введению пролекарственного производного или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекта, которое может обеспечивать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

Термин "пролекарство" в настоящем изобретении обозначает соединение, которое может превращаться в результате метаболизма *in vivo* (например, гидролиза) в описанное соединение.

Термин "гибридный ген" относится к химерной геномной ДНК, химерной матричной РНК, процессированному белку или химерному белку, образующемуся в результате слияния по меньшей мере части первого гена и по меньшей мере части второго гена. В некоторых вариантах реализации гибридные гены включают внутренние делеции геномной ДНК в пределах одного гена (например, второй ген не задействован при слиянии). Гибридный ген не должен обязательно включать целые гены или экзоны генов.

Термин "гибридный белок" в настоящем документе относится к новому химерному белковому конструктору, образующемуся в результате объединения двух или более доменов или линкерных областей разных белков для сложения в одной полипептидной цепи функций и свойств распознавания, обычно присущих двум или более разным полипептидам. Чаще всего его получают путем молекулярного клонирования соседних нуклеотидных последовательностей, кодирующих домены целевого белка, что приводит к созданию новой полинуклеотидной последовательности, кодирующей целевой белок. В качестве альтернативы, гибридный белок может быть создан путем химического объединения двух белков друг с другом. Например, химерный белок может содержать Ttk киназу (например, TtkA, TtkB или TtkC), связанную с другим белком.

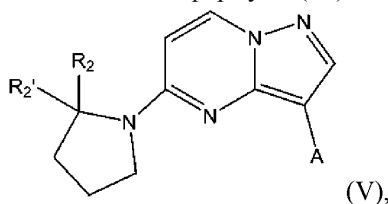
Термин "рак" включает, но не ограничивается ими, следующие формы рака: карциному коры надпочечников, лимфому, связанную со СПИД, злокачественные образования, связанные со СПИД, рак области анального отверстия, астроцитому мозжечка, рак внепеченочных желчных протоков, рак мочевого пузыря, остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, глиомы зрительного пути и гипоталамуса, рак молочной железы, аденомы/карциноидные опухоли бронхов, карциноидные опухоли, карциноидные опухоли желудочно-кишечного тракта, карциному, карциному коры надпочечников из островковых клеток, первичную лимфому центральной нервной системы, рак шейки матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, светлоклеточную саркому сухожильных влагалищ, рак толстой кишки, колоректальный рак, кожную Т-клеточную лимфому, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, саркому Юинга/семейство опухолей типа саркомы Юинга, экстракраниальные опухоли зародышевых клеток, экстрагонадажные опухоли зародышевых клеток, рак внепеченочных желчных протоков, раковые заболевания глаза, включая внутриглазную меланому и ретинобластому, рак желчного пузыря, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухоль яичника из зародышевых клеток, гестационную трофобластическую опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, глиому гипоталамуса и зрительного пути, внутриглазную меланому, саркому Капоши, рак гортели, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, злокачественную

мезотелиому, злокачественную тимому, медуллобластому, меланому, внутриглазную меланому, карциному из клеток Меркеля, метастатический плоскоклеточный рак шеи с непроявляющимся первичным синдромом множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/новообразования из клеток плазмы, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, хронический миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественную миелому, миелолипролиферативные нарушения, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, рак полости рта, рак полости рта и губ, рак ротоглотки, остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, рак яичника, опухоль яичника с низкой степенью злокачественности, рак поджелудочной железы, рак околоносовых пазух и полости носа, рак паращитовидной железы, рак пениса, феохромоцитому, опухоль гипофиза, плевропульмональную бластому, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечноклеточный рак (рак почки), переходноклеточный рак (например, почечной лоханки и мочеточника), ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, саркому мягких тканей, синдром Сезари, рак кожи, рак тонкого кишечника, рак желудка (желудочный рак), супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли и опухоли шишковидной железы, кожную Т-клеточную лимфому, рак яичка, злокачественную тимому, рак щитовидной железы, аналог секреторной карциномы молочной железы (MASC), аденокарциному легкого, внутривенечную холангиокарциному, папиллярный рак щитовидной железы, детскую глиому, саркому, глиобластому, шпидоидные новообразования, астроцитому, плоскоклеточную карциному головы и шеи, низкоклеточную глиому, высококлеточную глиому, врожденную мезобластическую нефрому, аденокистозную карциному, цилиндромы, гестационную трофобластическую опухоль, рак мочеиспускательного канала, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильмса. В предпочтительном варианте реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

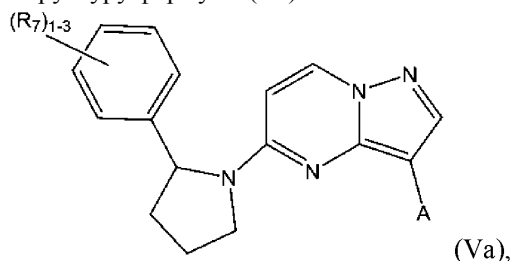
В любом из вариантов реализации изобретения рак может представлять собой любую форму рака в любом органе. Например, рак может быть выбран из группы, состоящей из глиомы, карциномы щитовидной железы, карциномы молочной железы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, карциномы желудка, карциномы толстой кишки, стромальной карциномы желудочно-кишечного тракта, карциномы поджелудочной железы, карциномы желчных протоков, карциномы ЦНС, карциномы яичника, карциномы эндометрия, карциномы предстательной железы, карциномы почки, анапластической крупноклеточной лимфомы, лейкоза, множественной миеломы, мезотелиомы и меланомы и их комбинаций.

Настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, которые способны ингибировать одну или более Tgk киназ и подходят для лечения заболеваний и нарушений, связанных с модуляцией одной или более Tgk киназ. Изобретение дополнительно относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, которые подходят для ингибирования одной или более Tgk киназ.

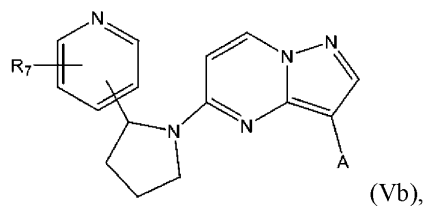
В одном из вариантов реализации соединения формулы (IV) имеют структуру формулы (V):



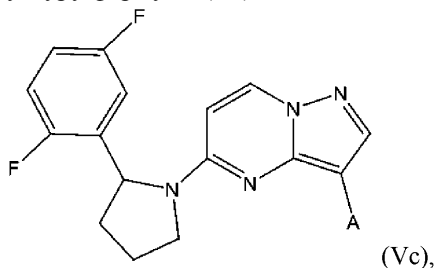
и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения. В другом варианте реализации соединения формулы (IV) имеют структуру формулы (Va):



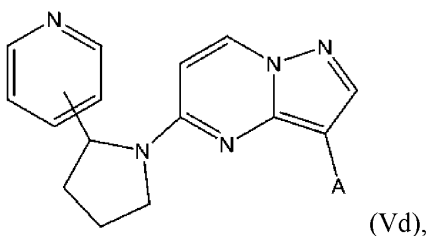
и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения. В другом варианте реализации соединения формулы (IV) имеют структуру формулы (Vb):



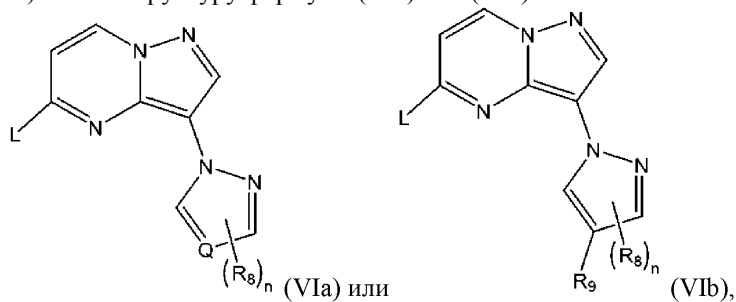
и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения. В другом варианте реализации соединения формулы (IV) имеют структуру формулы (Vc):



и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения. В другом варианте реализации соединения формулы (IV) имеют структуру формулы (Vd):

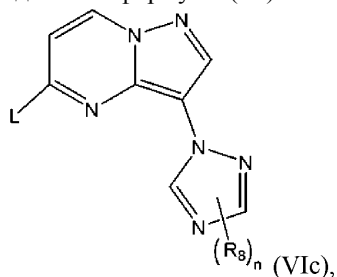


и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения. В другом варианте реализации соединения формулы (IV) имеют структуру формулы (VIa) или (VIb):

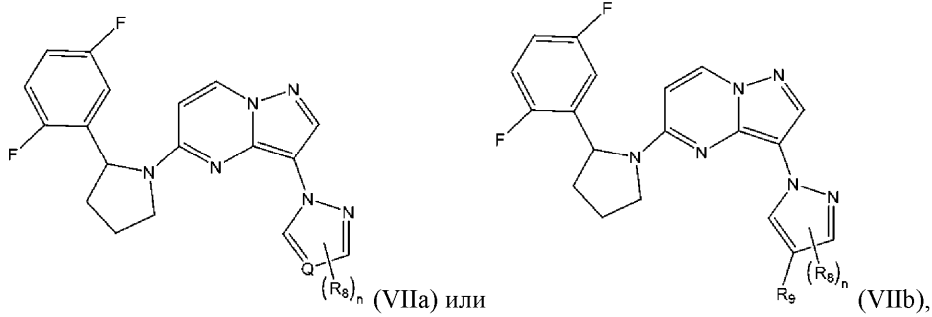


и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

В другом варианте реализации соединения формулы (IV) имеют структуру формулы (VIc):

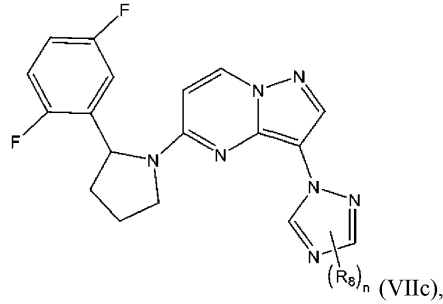


и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения. В другом варианте реализации соединения формулы (IV) имеют структуру формулы (VIIa) или (VIIb):

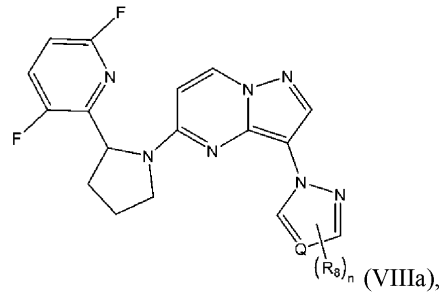


и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

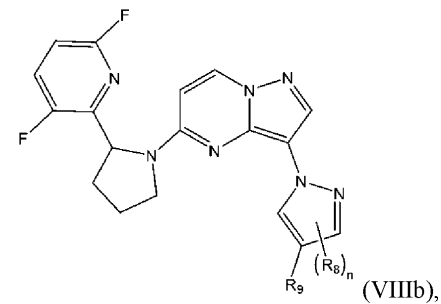
В другом варианте реализации соединения формулы (IV) имеют структуру формулы (VIIc):



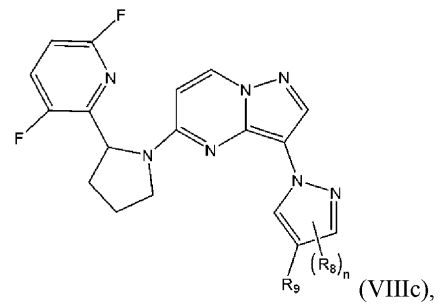
и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения. В другом варианте реализации соединения формулы (IV) имеют структуру формулы (VIIIa):



и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения. В другом варианте реализации соединения формулы (IV) имеют структуру формулы (VIIIb):

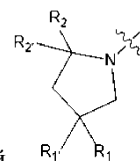


и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения. В другом варианте реализации соединения формулы (IV) имеют структуру формулы (VIIIc):



и фармацевтически приемлемых солей указанного соединения. В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул X_1 представляет собой D. В другом варианте реализации X_1 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул Y представляет собой H. В другом варианте реализации Y представляет собой D.



В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул L представляет собой

В другом варианте реализации L представляет собой $-NR_5-(CR_3R_4)-(C_6-C_{10})$ арил.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R_2 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте реализации R_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте реализации R_2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте реализации R_2 представляет собой пиридин, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте реализации R_2 представляет собой пиридин, замещенный одним - тремя R_7 .

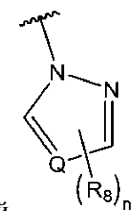
В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R_2 представляет собой H. В другом варианте реализации R_2 представляет собой D.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R_3 представляет собой H или (C_1-C_3) алкил. В другом варианте реализации R_3 представляет собой H, метил или этил. В другом варианте реализации R_3 представляет собой H или метил. В другом варианте реализации R_3 представляет собой H. В другом варианте реализации R_3 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R_4 представляет собой H или (C_1-C_3) алкил. В другом варианте реализации R_4 представляет собой H, метил или этил. В другом варианте реализации R_4 представляет собой H или метил. В другом варианте реализации R_4 представляет собой H. В другом варианте реализации R_4 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R_5 представляет собой H или (C_1-C_3) алкил. В другом варианте реализации R_5 представляет собой H, метил или этил. В другом варианте реализации R_5 представляет собой H или метил. В другом варианте реализации R_5 представляет собой H. В другом варианте реализации R_5 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул каждый R_7 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_3) галогеналкокси или галоген. В другом варианте реализации каждый R_7 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил или галоген. В другом варианте реализации каждый R_7 независимо в каждом случае представляет собой (C_1-C_3) алкил или галоген. В другом варианте реализации каждый R_7 независимо в каждом случае представляет собой метил, этил, F или Cl. В другом варианте реализации каждый R_7 независимо в каждом случае представляет собой F или Cl.



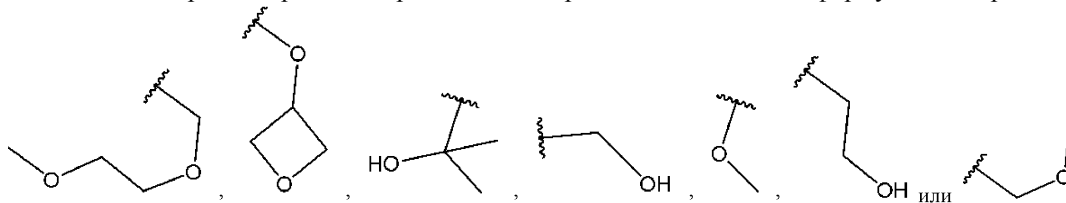
В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул A представляет собой

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул Q представляет собой CR_9 . В другом варианте реализации Q представляет собой N.

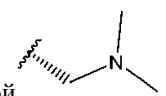
В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R_8 в каждом случае представляет собой H, галоген, циано, (C_0-C_6) алкил- OR^a , (C_0-C_6) алкил- NR^aR^b , (C_0-C_6) алкил- $C(O)R^a$, (C_0-C_6) алкил- $P(O)R^aR^b$, (C_0-C_6) алкил- $S(O)_pR^a$, $NR^cC(O)R^a$, $NR^cS(O)_2R^a$ или R^w , и R^w независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_8) циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, (C_6-C_{10}) арил или 5-10-членный гетероарил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{S2} .

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой (C_0-C_6) алкил- OR^a .

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой



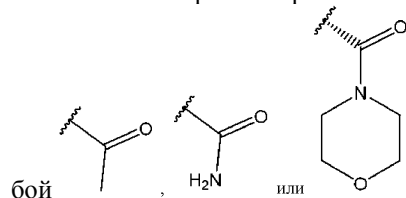
В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой (C_0-C_6) алкил- NR^aR^b .



В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой

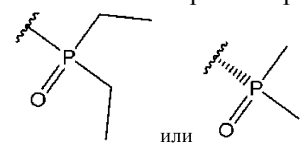
В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой (C_0-C_6) алкил- $C(O)R^a$.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет со-



В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой (C_0-C_6) алкил- $P(O)R^aR^b$.

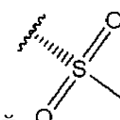
В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой



В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой (C_0-C_6) алкил- $S(O)_pR^a$.

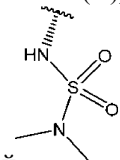
В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой $NR^cC(O)R^a$.



В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой $NR^cS(O)_2R^a$.



В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^8 представляет собой

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой метил.

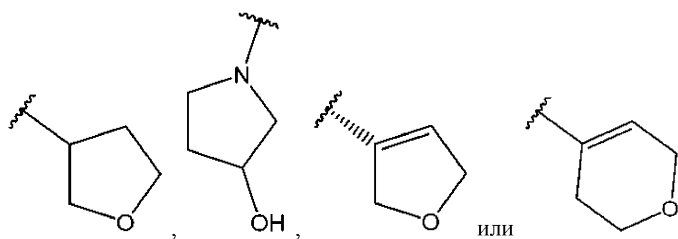
В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой трифторметил или дифторметил.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{S2} . В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой (C_4-C_6) циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{S2} .

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более R^{S2} . В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более R^{S2} .

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидропиранил, дигидропиранил или морфолинил.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой

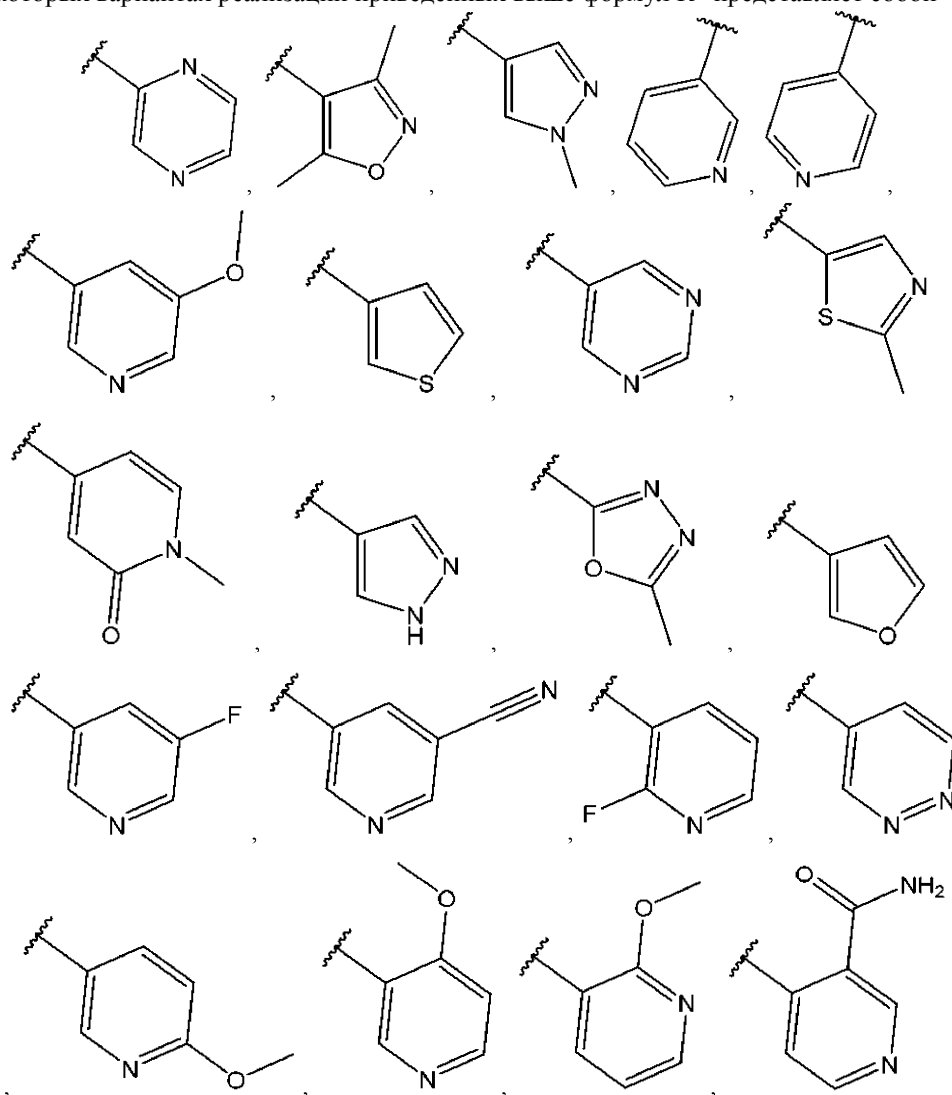


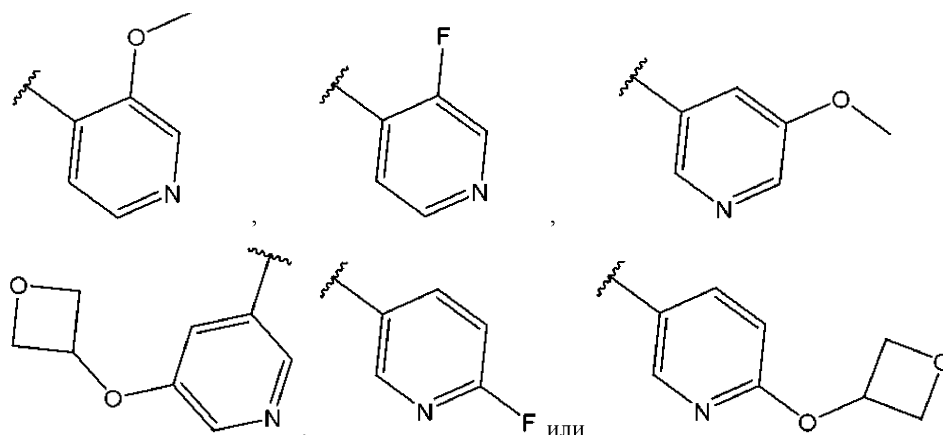
В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или более R^{S2} .

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой 5-10-членный гетероарил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более R^{S2} . В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой 5-членный гетероарил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более R^{S2} . В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой 6-членный гетероарил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более R^{S2} .

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой пиридил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, тиофенил, фуранил, оксадиазолил, пиразолил, пирролил, пиридинонил, тиазолил, имидазолил, оксазолил или изоксазолил.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^w представляет собой





В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R_9 в каждом случае представляет собой H, галоген, циано, (C_0-C_6) алкил-OR^a, (C_0-C_6) алкил-NR^{aR^b}, (C_0-C_6) алкил-C(O)R^a, (C_0-C_6) алкил-P(O)R^{aR^b}, (C_0-C_6) алкил-S(O)_pR^a, NR^cC(O)R^a, NR^cS(O)₂R^a или R^w, и R^w представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_8) циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, (C_6-C_{10}) арил или 5-10-членный гетероарил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{S2}.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R_9 представляет собой R^w, и R^w представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_8) циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, (C_6-C_{10}) арил или 5-10-членный гетероарил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{S2}.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул Q представляет собой N, и R₈ представляет собой H, галоген, циано, (C_0-C_6) алкил-OR^a, (C_0-C_6) алкил-NR^{aR^b}, (C_0-C_6) алкил-C(O)R^a, (C_0-C_6) алкил-P(O)R^{aR^b}, (C_0-C_6) алкил-S(O)_pR^a, NR^cC(O)R^a, NR^cS(O)₂R^a или R^w.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул Q представляет собой CR₉, R₈ представляет собой H, галоген, циано, (C_0-C_6) алкил-OR^a, (C_0-C_6) алкил-NR^{aR^b}, (C_0-C_6) алкил-C(O)R^a, (C_0-C_6) алкил-P(O)R^{aR^b}, (C_0-C_6) алкил-S(O)_pR^a, NR^cC(O)R^a, NR^cS(O)₂R^a или R^w, и R₉ представляет собой H, галоген, циано, (C_0-C_6) алкил-OR^a, (C_0-C_6) алкил-NR^{aR^b}, (C_0-C_6) алкил-C(O)R^a, (C_0-C_6) алкил-P(O)R^{aR^b}, (C_0-C_6) алкил-S(O)_pR^a, NR^cC(O)R^a, NR^cS(O)₂R^a или R^w.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R₈ и R₉ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более R^{S1}. В другом варианте реализации R₈ и R₉ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более R^{S1}. В другом варианте реализации R₈ и R₉ совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более R^{S1}.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^{S1} в каждом случае представляет собой H, галоген, циано, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_0-C_3) алкил-OR^c, (C_0-C_3) алкил-NR^{cR^d}, C(O)OR^c или C(O)NR^{cR^d}.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^{S2} в каждом случае представляет собой H, галоген, циано, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_0-C_3) алкил-OR^c, (C_0-C_3) алкил-NR^{cR^d}, C(O)OR^c или C(O)NR^{cR^d}.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^a представляет собой R¹, (C_3-C_8) циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, (C_0-C_3) алкил-OR^g или (C_0-C_3) алкил-NR^{gNR^h}.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^b представляет собой R¹, (C_3-C_8) циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, (C_0-C_3) алкил-OR^g или (C_0-C_3) алкил-NR^{gNR^h}.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^c представляет собой R¹, (C_3-C_8) циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, (C_0-C_3) алкил-OR^g или (C_0-C_3) алкил-NR^{gNR^h}.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^d представляет собой R¹, (C_3-C_8) циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, (C_0-C_3) алкил-OR^g или (C_0-C_3) алкил-NR^{gNR^h}.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^a и R^b совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или более ге-

тероатомов, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^a и R^b совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^a и R^b совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^c и R^d совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^c и R^d совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^c и R^d совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^e представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^f представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил.

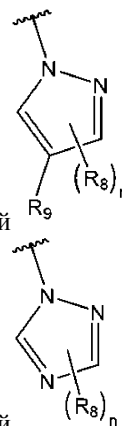
В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^h представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул R^i представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул n равен 0. В другом варианте реализации n равен 1. В другом варианте реализации n равен 2. В другом варианте реализации n равен 0, 1 или 2. В другом варианте реализации n равен 0 или 1. В другом варианте реализации n равен 1 или 2.

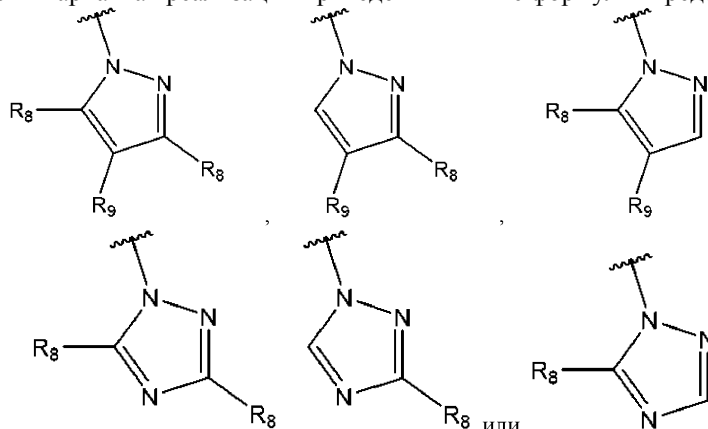
В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул r равен 0. В другом варианте реализации r равен 1. В другом варианте реализации r равен 2. В другом варианте реализации r равен 0 или 1. В другом варианте реализации r равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул A представляет собой



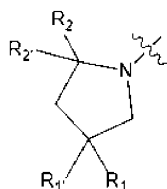
В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул A представляет собой

В некоторых вариантах реализации приведенных выше формул A представляет собой



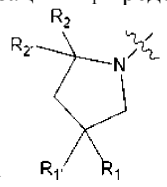
В другом варианте реализации X_1 представляет собой H, X представляет собой H, и Y представляет собой H.

В другом варианте реализации X_1 представляет собой H, X представляет собой H, Y представляет



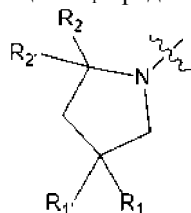
с собой H, L представляет собой R_2 , R_2 представляет собой H, и R_2 представляет собой фенил или пиридинил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В другом варианте реализации X_1 представляет собой H, X представляет собой H, Y представляет



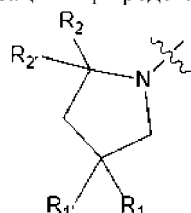
с собой H, L представляет собой R_2 , R_2 представляет собой H, и R_2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В другом варианте реализации X_1 представляет собой H, X представляет собой H, Y представляет



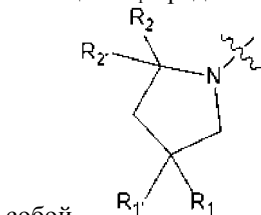
с собой H, L представляет собой R_2 , R_2 представляет собой H, и R_2 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В другом варианте реализации X_1 представляет собой H, X представляет собой H, Y представляет



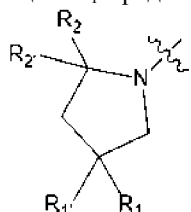
с собой H, L представляет собой R_2 , R_2 представляет собой H, и R_2 представляет собой фенил, замещенный одним - тремя R_7 .

В другом варианте реализации X_1 представляет собой H, X представляет собой H, и Y представляет собой H. В другом варианте реализации X_1 представляет собой H, X представляет собой H, Y представ-



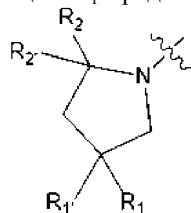
ляет собой H, и L представляет собой

В другом варианте реализации X_1 представляет собой H, X представляет собой H, Y представляет



с собой H, L представляет собой R_2 , и R_2 представляет собой H.

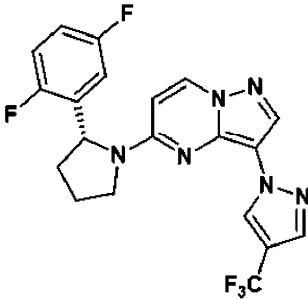
В другом варианте реализации X_1 представляет собой H, X представляет собой H, Y представляет

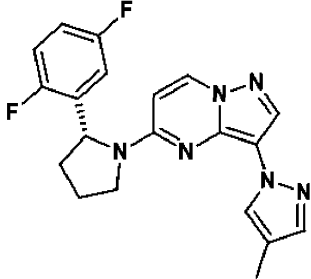
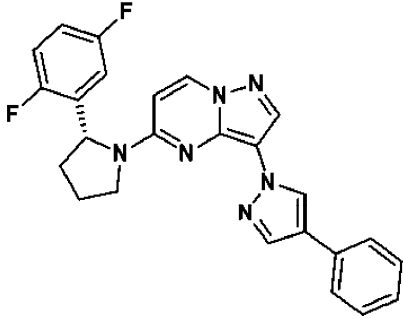
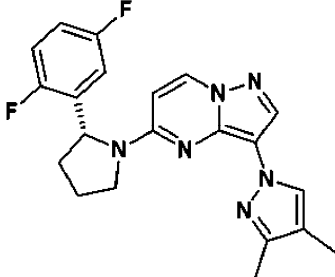
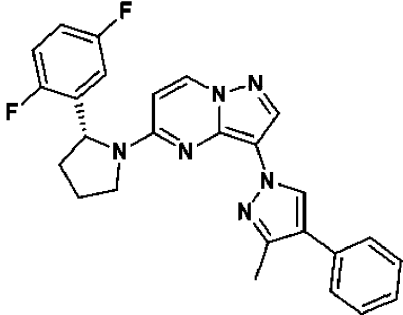
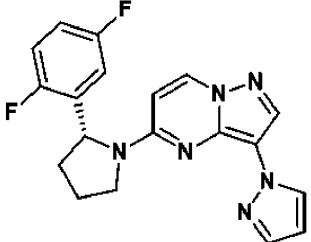


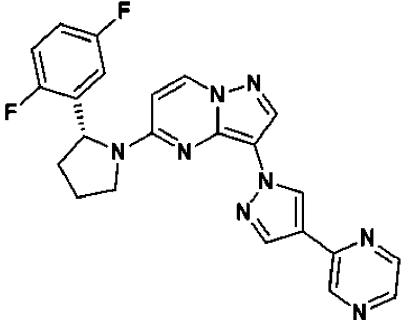
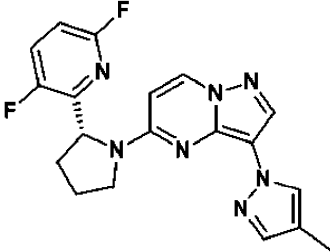
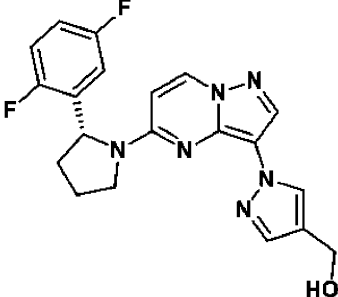
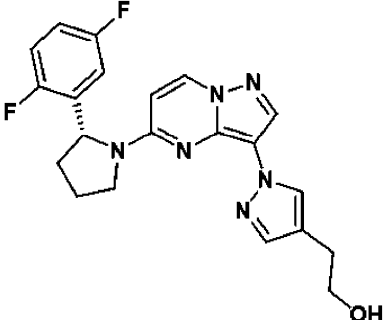
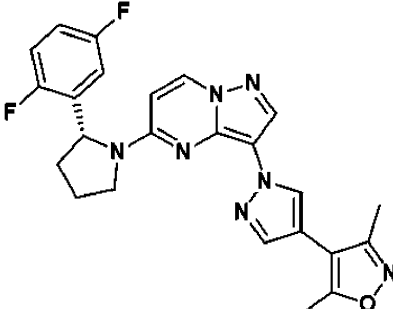
с собой H, L представляет собой R_2 , R_2 представляет собой H, и R_2 представляет собой фенил или пиридинил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

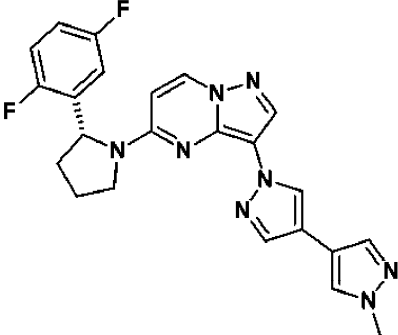
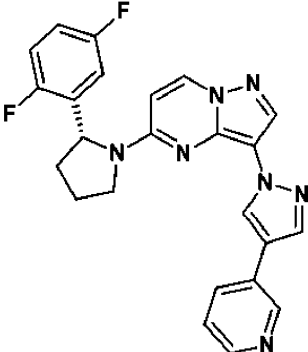
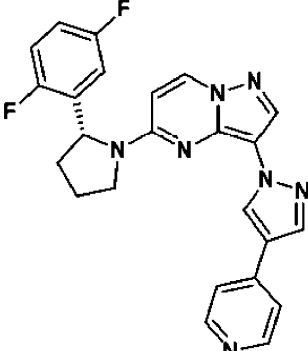
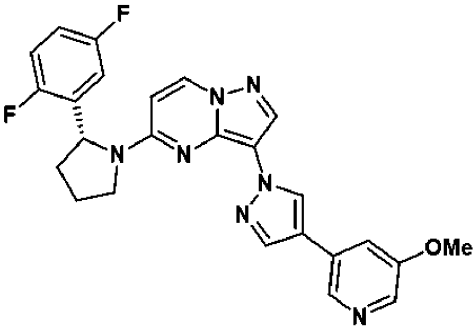
В другом варианте реализации X_1 представляет собой H, X представляет собой H, Y представляет собой H, и L представляет собой $-NR_5-(CR_3R_4)$ -фенил, необязательно замещенный одним или более R_6 . В другом варианте реализации X_1 представляет собой H, X представляет собой H, и Y представляет собой H.

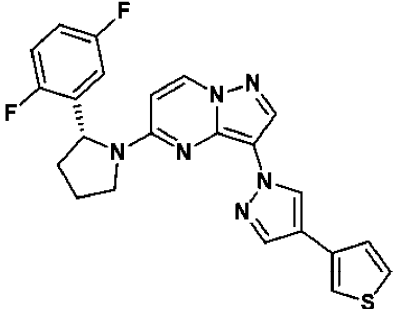
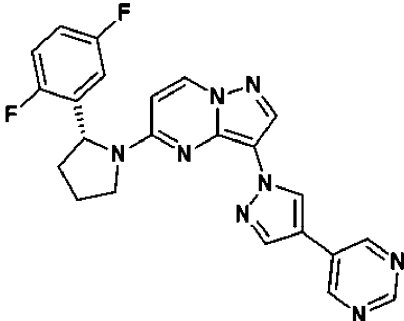
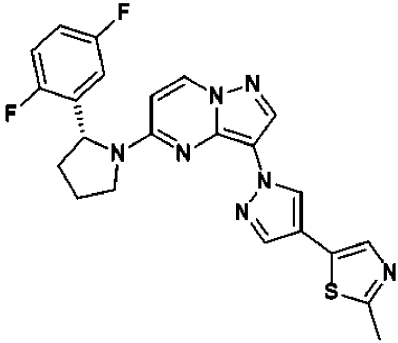
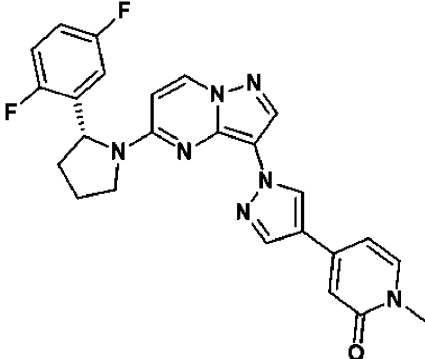
Неограничивающие иллюстративные соединения согласно изобретению включают.

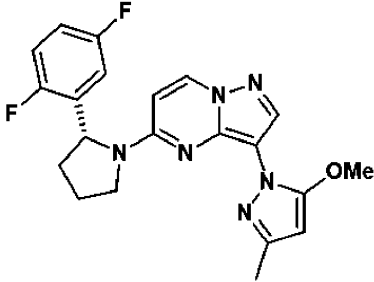
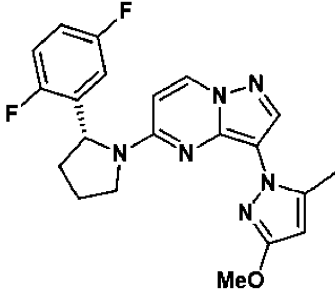
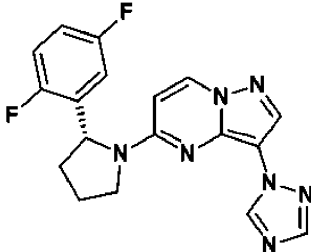
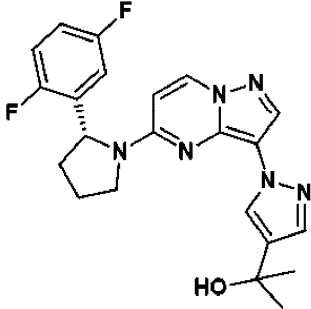
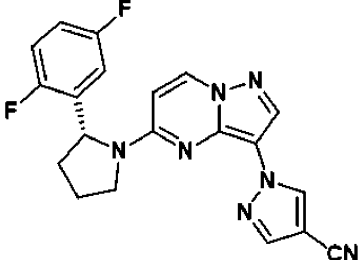
№ соед.	Структура
I-147	

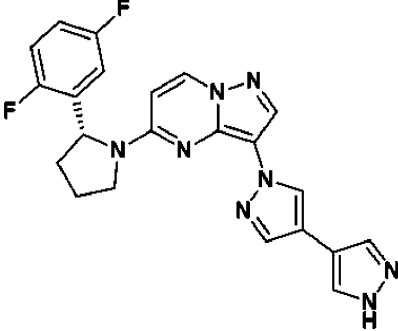
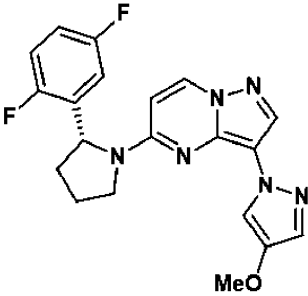
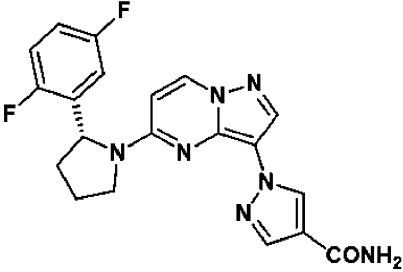
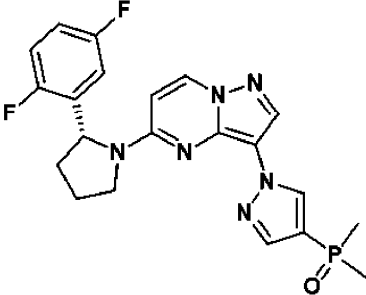
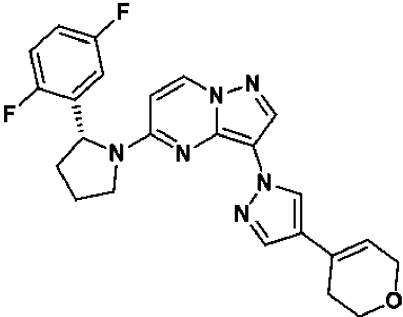
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	
I-152	

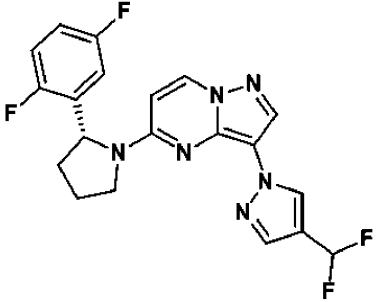
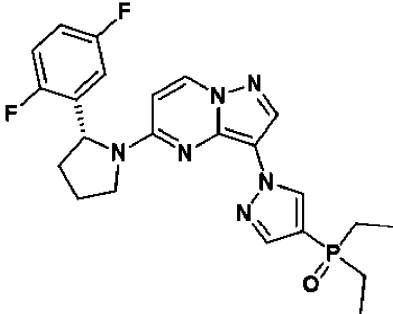
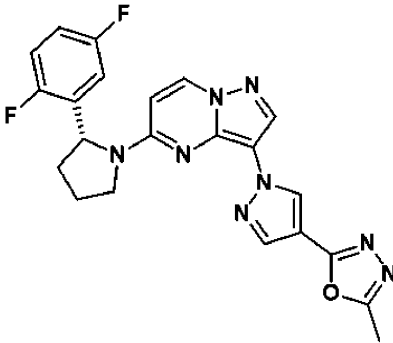
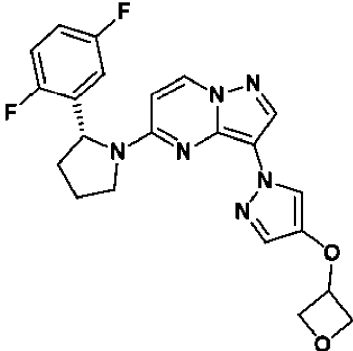
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	
I-157	

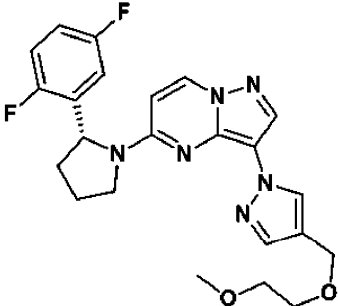
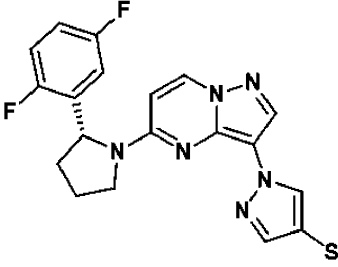
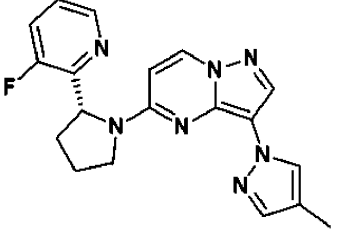
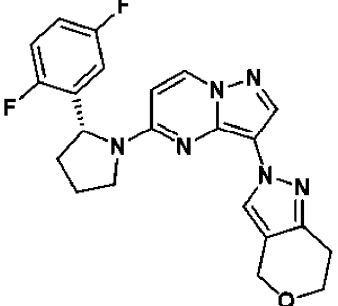
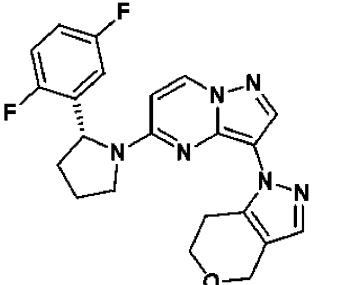
I-158	 <p>Chemical structure of I-158: A central pyrimidopyrimidinone core is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a pyrrolidine ring. It is further substituted with a 1,2,4-triazole ring, which is in turn connected to a 4-methyl-1H-imidazole ring.</p>
I-159	 <p>Chemical structure of I-159: A central pyrimidopyrimidinone core is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a pyrrolidine ring. It is further substituted with a 1,2,4-triazole ring, which is in turn connected to a pyridine ring.</p>
I-160	 <p>Chemical structure of I-160: A central pyrimidopyrimidinone core is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a pyrrolidine ring. It is further substituted with a 1,2,4-triazole ring, which is in turn connected to a pyridine ring.</p>
I-161	 <p>Chemical structure of I-161: A central pyrimidopyrimidinone core is substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a pyrrolidine ring. It is further substituted with a 1,2,4-triazole ring, which is in turn connected to a 4-methoxy-1H-imidazole ring.</p>

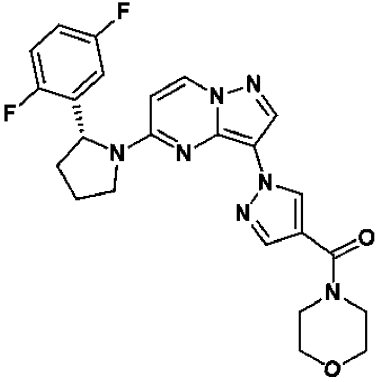
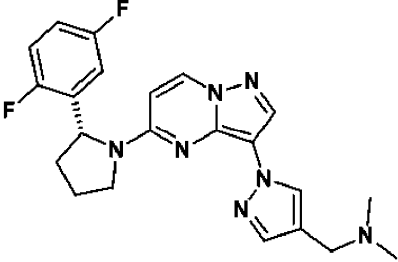
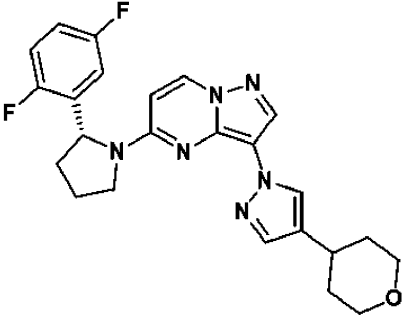
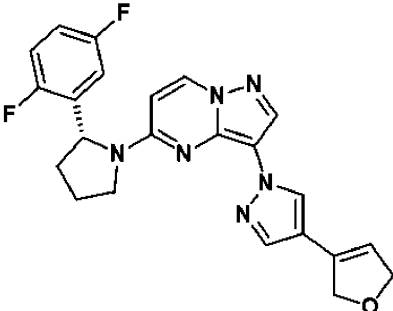
I-162	
I-163	
I-164	
I-165	

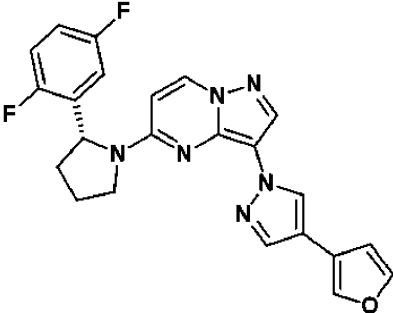
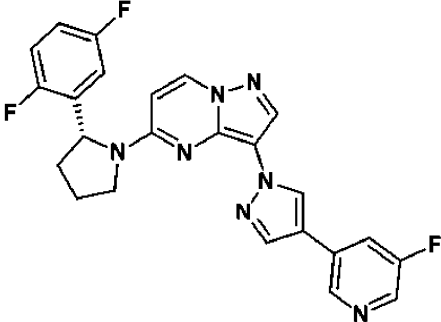
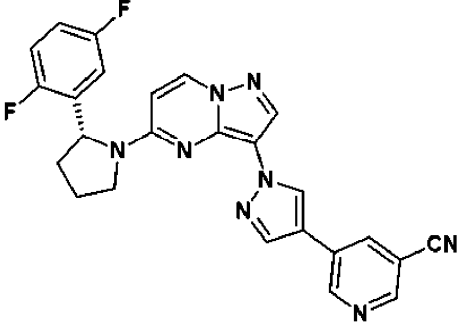
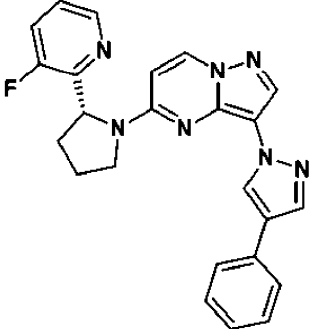
I-166	 <chem>Cc1nc(OC)cnn1-c2nc3cc(F)c(F)cc3n2</chem>
I-167	 <chem>Cc1nc(OC)nn1-c2nc3cc(F)c(F)cc3n2</chem>
I-168	 <chem>c1ncn1-c2nc3cc(F)c(F)cc3n2</chem>
I-169	 <chem>CC(C)(O)c1ncn1-c2nc3cc(F)c(F)cc3n2</chem>
I-170	 <chem>N#Cc1ncn1-c2nc3cc(F)c(F)cc3n2</chem>

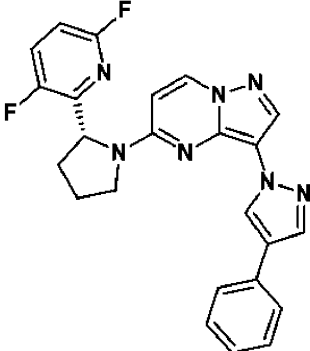
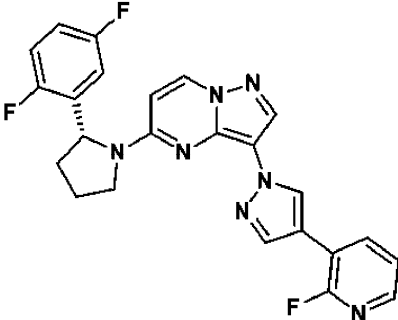
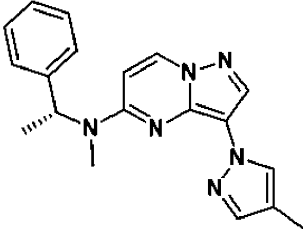
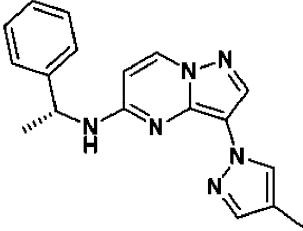
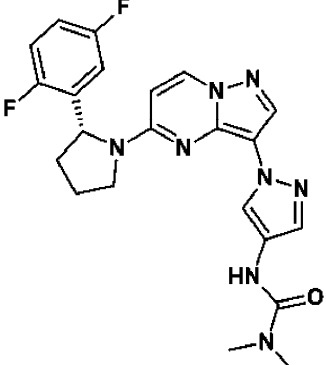
I-171	 <chem>C1=CN=C(C=C1)C2=CN=C(C=C2)N3C=CC=C3N4C=CC=C4N5C=CC=C5N6C(=CN=C6)N7C[C@H](C7)C8=CC=C(C=C8)F</chem>
I-172	 <chem>COC1=CN=CN=C1N2C=CC=C2N3C=CC=C3N4C=CC=C4N5C=CC=C5N6C(=CN=C6)N7C[C@H](C7)C8=CC=C(C=C8)F</chem>
I-173	 <chem>NC(=O)C1=CN=CN=C1N2C=CC=C2N3C=CC=C3N4C=CC=C4N5C=CC=C5N6C(=CN=C6)N7C[C@H](C7)C8=CC=C(C=C8)F</chem>
I-174	 <chem>COP(=O)(C)C1=CN=CN=C1N2C=CC=C2N3C=CC=C3N4C=CC=C4N5C=CC=C5N6C(=CN=C6)N7C[C@H](C7)C8=CC=C(C=C8)F</chem>
I-175	 <chem>C1=CC=C(C=C1)N2C=CC=C2N3C=CC=C3N4C=CC=C4N5C=CC=C5N6C(=CN=C6)N7C[C@H](C7)C8=CC=C(C=C8)F</chem>

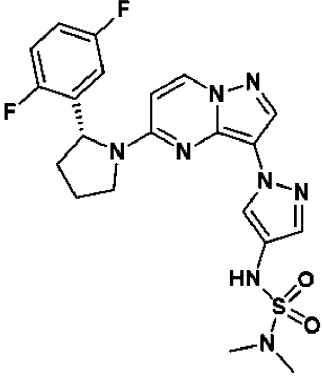
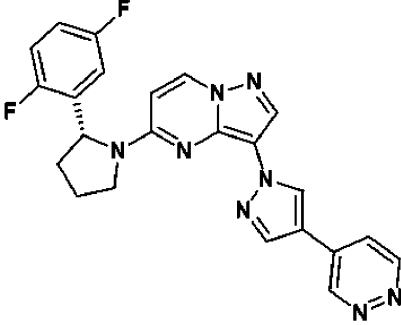
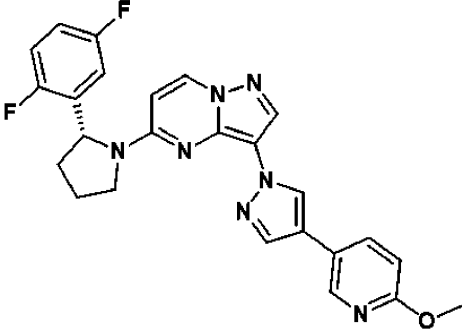
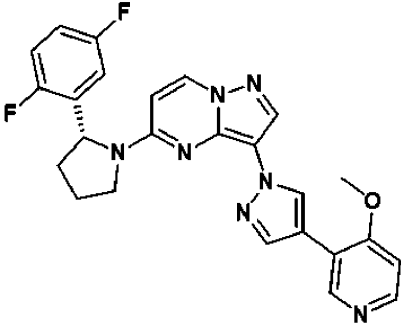
I-176	 <chem>Fc1ccc(F)c(c1)[C@H]2CCCN2c3nc4nc5c(n3)ncn45C6=CN=C(C=C6)C(F)F</chem>
I-177	 <chem>CCOP(=O)(CC)c1c[nH]c2c1c3nc4nc5c(n3)ncn45C6=CN=C(C=C6)C(F)F</chem>
I-178	 <chem>Cc1ncnc1-c2c[nH]c3c2c4nc5nc6c(n4)ncn65C7=CN=C(C=C7)C(F)F</chem>
I-179	 <chem>C1CCOC1-c2c[nH]c3c2c4nc5nc6c(n4)ncn65C7=CN=C(C=C7)C(F)F</chem>

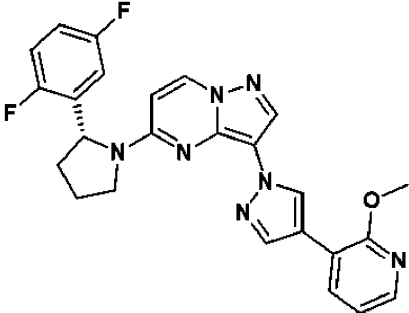
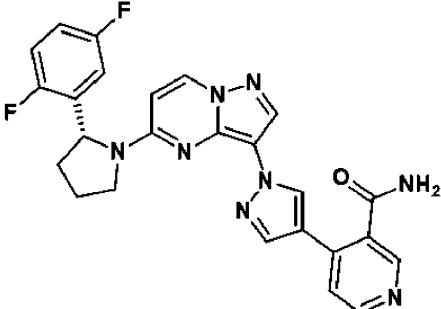
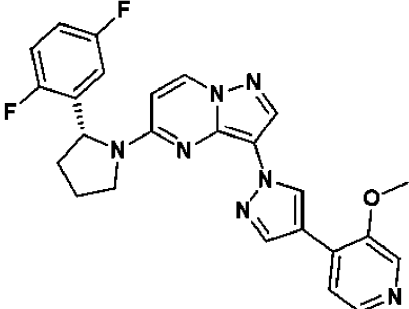
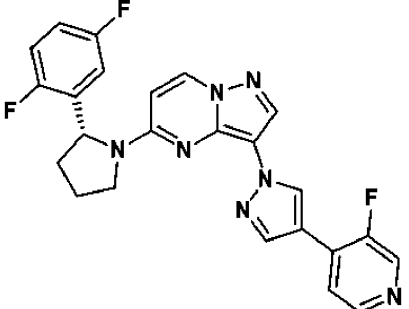
I-180	 <chem>COCOCN1C=NC2=C1N3C=NC(=C2N3)N4C(=O)C=C4N5C(F)C(F)C=C5</chem>
I-181	 <chem>COS(=O)N1C=NC2=C1N3C=NC(=C2N3)N4C(=O)C=C4N5C(F)C(F)C=C5</chem>
I-182	 <chem>CC1=CN=C2C=NC(=C12)N3C(=O)C=C3N4C(F)C=CC=C4</chem>
I-183	 <chem>C1OC2C=CC=C12N3C=NC4=C3N5C=NC(=C45)N6C(=O)C=C6N7C(F)C(F)C=C7</chem>
I-184	 <chem>C1OC2C=CC=C12N3C=NC4=C3N5C=NC(=C45)N6C(=O)C=C6N7C(F)C(F)C=C7</chem>

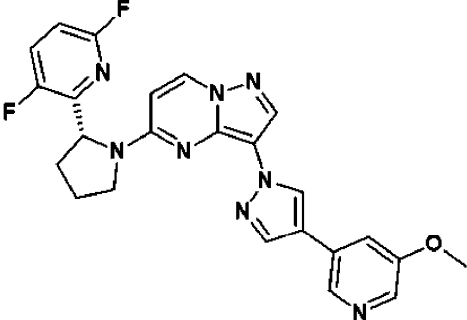
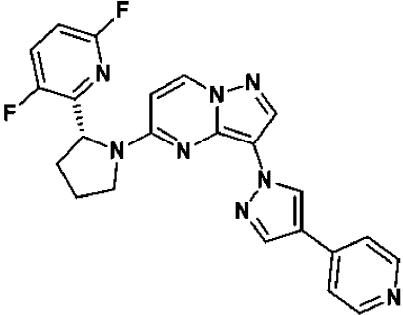
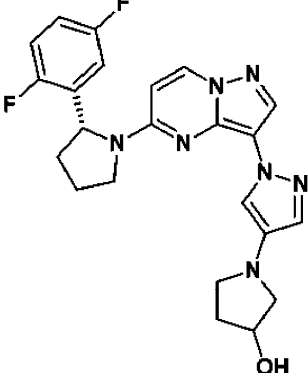
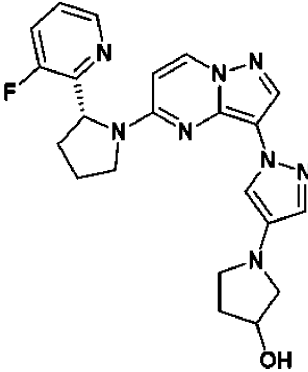
I-185	 <p>Chemical structure of I-185: A central pyrimidopyrimidine core is substituted with a 2,4-difluorophenyl group (via a pyrrolidine ring), a methylimidazole ring, and a morpholine ring connected via a carbonyl group.</p>
I-186	 <p>Chemical structure of I-186: A central pyrimidopyrimidine core is substituted with a 2,4-difluorophenyl group (via a pyrrolidine ring), a methylimidazole ring, and a dimethylaminomethyl group.</p>
I-187	 <p>Chemical structure of I-187: A central pyrimidopyrimidine core is substituted with a 2,4-difluorophenyl group (via a pyrrolidine ring), a methylimidazole ring, and a morpholine ring.</p>
I-188	 <p>Chemical structure of I-188: A central pyrimidopyrimidine core is substituted with a 2,4-difluorophenyl group (via a pyrrolidine ring), a methylimidazole ring, and a furfuryl group.</p>

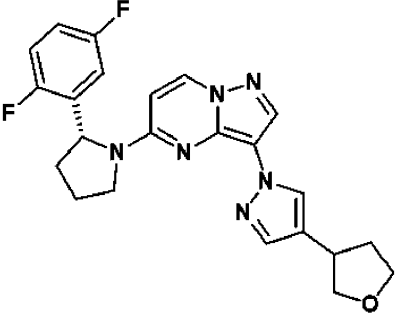
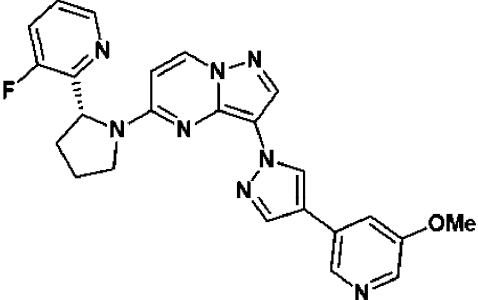
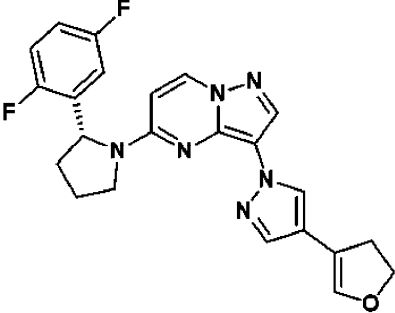
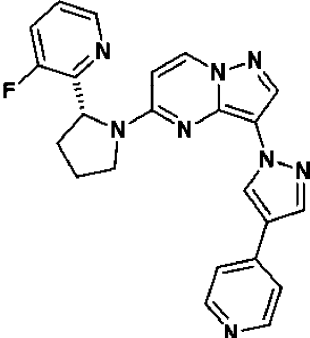
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	

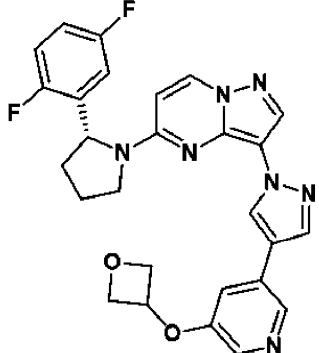
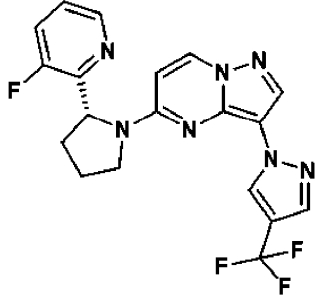
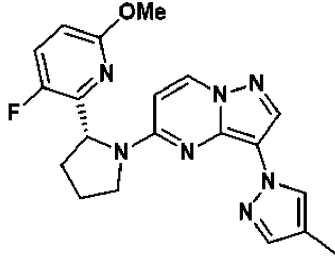
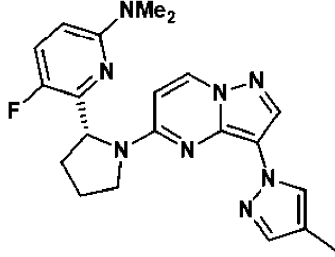
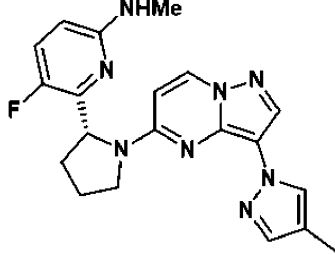
I-193	
I-194	
I-195	
I-196	
I-197	

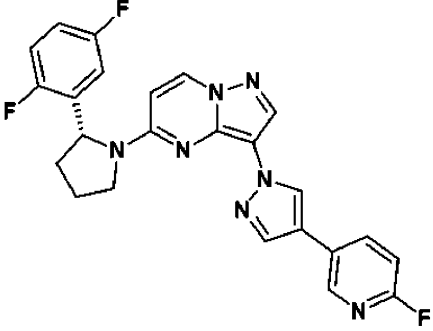
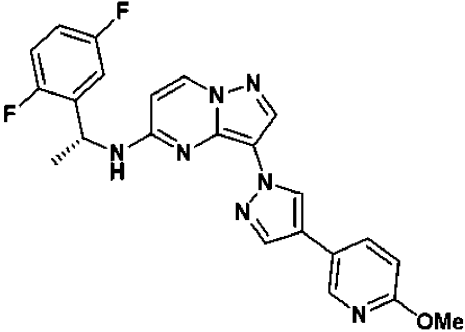
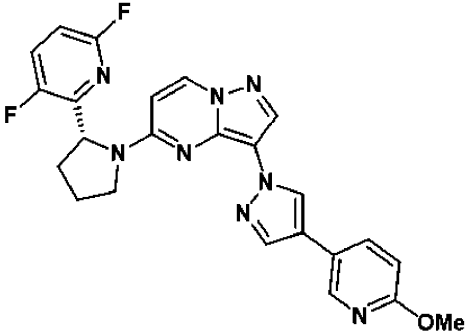
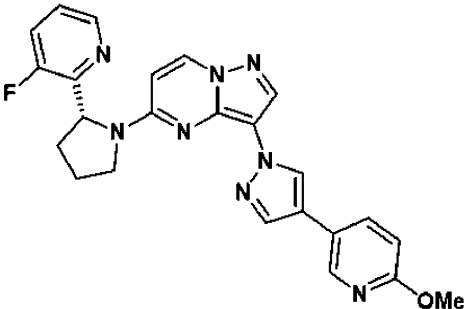
I-198	 <p>Chemical structure of I-198: A 3,4-difluorophenyl group is attached to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is connected to a pyrimidopyrimidine bicyclic system. This system is further linked to a 1,2,4-triazole ring, which is substituted with a dimethylsulfonamide group (-NH-SO₂-N(CH₃)₂).</p>
I-199	 <p>Chemical structure of I-199: A 3,4-difluorophenyl group is attached to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is connected to a pyrimidopyrimidine bicyclic system. This system is further linked to a 1,2,4-triazole ring, which is substituted with a pyridine ring.</p>
I-200	 <p>Chemical structure of I-200: A 3,4-difluorophenyl group is attached to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is connected to a pyrimidopyrimidine bicyclic system. This system is further linked to a 1,2,4-triazole ring, which is substituted with a 4-methoxyphenyl ring.</p>
I-201	 <p>Chemical structure of I-201: A 3,4-difluorophenyl group is attached to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is connected to a pyrimidopyrimidine bicyclic system. This system is further linked to a 1,2,4-triazole ring, which is substituted with a 3-methoxyphenyl ring.</p>

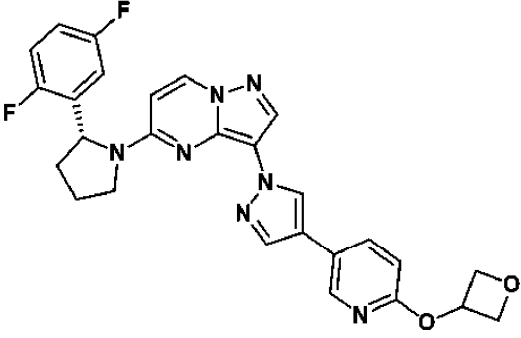
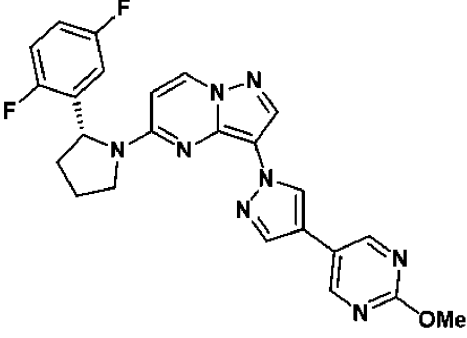
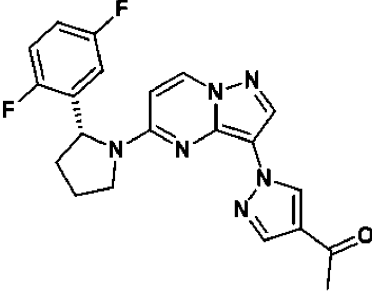
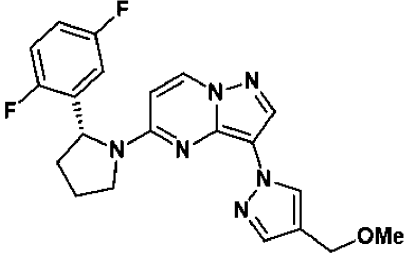
I-202	 <chem>COC1=CC=C(C=C1N)C2=CN=C(C2)N3C=NC(=C3)N4C(=CN=C4)N5C[C@H](C5)c6cc(F)c(F)cc6</chem>
I-203	 <chem>NC(=O)c1ccncc1C2=CN=C(C2)N3C=NC(=C3)N4C(=CN=C4)N5C[C@H](C5)c6cc(F)c(F)cc6</chem>
I-204	 <chem>COC1=CC=C(C=C1N)C2=CN=C(C2)N3C=NC(=C3)N4C(=CN=C4)N5C[C@H](C5)c6cc(F)c(F)cc6</chem>
I-205	 <chem>Fc1ccncc1C2=CN=C(C2)N3C=NC(=C3)N4C(=CN=C4)N5C[C@H](C5)c6cc(F)c(F)cc6</chem>

I-206	 <p>Chemical structure of I-206: A central pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 6-position is substituted with a 2,6-difluorophenyl group. The 7-position is substituted with a pyrrolidine ring. The 5-position is substituted with a 1H-imidazole ring, which is further substituted at its 2-position with a 4-methoxyphenyl group.</p>
I-207	 <p>Chemical structure of I-207: A central pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 6-position is substituted with a 2,6-difluorophenyl group. The 7-position is substituted with a pyrrolidine ring. The 5-position is substituted with a 1H-imidazole ring, which is further substituted at its 2-position with a 3-pyridyl group.</p>
I-208	 <p>Chemical structure of I-208: A central pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 6-position is substituted with a 2,6-difluorophenyl group. The 7-position is substituted with a pyrrolidine ring. The 5-position is substituted with a 1H-imidazole ring, which is further substituted at its 2-position with a 2-hydroxypyrrolidin-1-yl group.</p>
I-209	 <p>Chemical structure of I-209: A central pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. The 6-position is substituted with a 2,6-difluorophenyl group. The 7-position is substituted with a pyrrolidine ring. The 5-position is substituted with a 1H-imidazole ring, which is further substituted at its 2-position with a 2-hydroxypyrrolidin-1-yl group.</p>

I-210	
I-211	
I-212	
I-213	

I-214	
I-215	
I-216	
I-217	
I-218	

I-219	
I-220	
I-221	
I-222	

I-223	
I-224	
I-225	
I-226	

В другом варианте реализации изобретения соединения формулы (IV) представляют собой энантимеры. В некоторых вариантах реализации соединения представляют собой (S)-энантимеры. В других вариантах реализации соединения представляют собой (R)-энантимеры. В других вариантах реализации соединения формулы (IV) могут представлять собой (+) или (-)-энантимеры.

Следует понимать, что все изомерные формы, включая их смеси, включены в настоящее изобретение. Если соединение содержит двойную связь, то заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Предполагается, что также включены и все таутомерные формы.

Соединения согласно изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в таутомерной форме (например, в виде амида или простого имино-эфира). Все указанные таутомерные формы рассматриваются в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

Соединения согласно изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, таким образом, существовать в разных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений согласно изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, в настоящее изобретение включены все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение согласно изобретению содержит двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем изобретения включены и цис-, и транс-формы, а также их смеси. Каждое соединение, описанное в настоящем документе, включает все энантимеры, которые удовлетворяют общей структуре соединения. Соединения могут присутствовать в рацемической или энантимерно чистой форме или в любой другой форме с точки зрения стереохимии. Результаты исследований

могут отражать данные, собранные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой другой формы с точки зрения стереохимии.

Диастереомерные смеси могут быть разделены на отдельные диастереомеры с учетом их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены при помощи превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем приведения во взаимодействие с соответствующим оптически активным соединением (например, с хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые соединения согласно изобретению могут представлять собой атропизомеры (например, замещенные биарилы) и рассматриваются как часть настоящего изобретения. Энантиомеры также могут быть разделены на колонке для хиральной ВЭЖХ.

Также предполагается возможность существования соединений согласно изобретению в разных таутомерных формах, и все указанные формы включены в объем изобретения. Кроме того, например, все кето-енольные и иминовые-енаминовые формы соединений включены в изобретение.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т.д.) предложенных соединений (включая соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как изомеры, которые могут существовать благодаря наличию асимметрическим атомов углерода в разных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропизомеры и диастереомерные формы, включены в объем настоящего изобретения так же, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение формулы (IV) содержит двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем изобретения включены и цис-, и транс-формы, а также их смеси. Кроме того, например, все кето-енольные и иминовые-енаминовые формы соединений включены в изобретение.) Отдельные стереоизомеры соединений согласно изобретению, например, могут по существу не содержать другие изомеры или могут представлять собой смесь, например, такую как рацемат, или смесь со всеми другими или с некоторыми другими стереоизомерами. Хиральные центры согласно настоящему изобретению могут иметь S-или R-конфигурацию, как определено в рекомендациях ИЮПАК от 1974 года. Предполагается, что использование терминов "соль", в равной степени относится и к соли энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств предложенных соединений.

Соединения формулы (IV) могут образовывать соли, которые также включены в объем настоящего изобретения. Следует понимать, что упоминание соединения какой-либо формулы в настоящем документе включает описание его солей, если не указано иное.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами одной или более Trk киназ. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему изобретению представляют собой ингибиторы Trk киназы. В другом варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению представляют собой ингибиторы более чем одной Trk киназы.

Изобретение относится к соединениям, таким как описано в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам и к фармацевтическим композициям, содержащим одно или более соединений, таких как описано в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств, стереоизомеров или таутомеров.

Способ получения соединений

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены разными способами, включая стандартные химические способы. Подходящие способы синтеза изображены на схемах, приведенных ниже.

Соединения формулы (IV) могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, которые отчасти приведены на последующих схемах синтеза. Общеизвестно, что на схемах, описанных ниже, защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используют по мере необходимости в соответствии с общими принципами или химическими соображениями. Работу с защитными группами проводят согласно стандартным способам органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", третье издание, Wiley, New York 1999). Указанные группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения способами, легко доступными для специалистов в данной области техники. Выбранные способы, а также условия реакций и порядок их проведения должны быть совместимы с получением соединений формулы (IV).

Специалисты в данной области техники смогут понять, имеются ли стереоцентры в соединениях формулы (IV). Соответственно, в настоящее изобретение включены оба возможных стереоизомера (если в описании синтеза не указано иное), а также включены не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Если требуется соединение в форме отдельного энантиомера или диастереомера, то оно может быть получено в рамках стереоспецифического синтеза или разделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Конечный продукт,

промежуточное соединение или исходное вещество могут быть разделены любым подходящим способом, известным в данной области техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds", E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

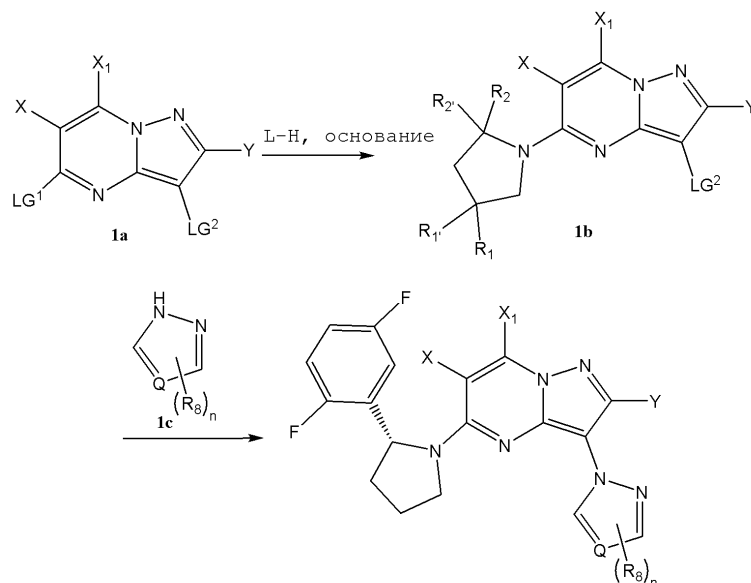
Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены из коммерчески доступных исходных соединений или синтезированы известными способами органической, неорганической химии и/или в ферментных процессах.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы способами, описанными ниже, а также способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или с использованием их измененных вариантов, признанных специалистами в данной области техники. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные ниже. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы согласно стадиям, отмеченным на общей схеме 1. Исходные вещества могут быть либо коммерчески доступными, либо могут быть получены известными способами, описанными в литературе или приведенными на иллюстрациях.

В последующих схемах и других разделах настоящего документа используют следующие сокращения:

ДХМ - дихлорметан;
DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;
DMFA - N,N-диметилформамид;
DMCO - диметилсульфоксид;
DMPAO - (2,6-диметиланилино)(оксо)уксусная кислота;
ИЭР - ионизация электронным распылением;
EtOAc - этилацетат;
EtOH - этанол;
ч - час;
HCl - хлороводород;
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;
IPA - изопропиловый спирт;
ЖХМС - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;
MeCN - ацетонитрил;
MeOH - метанол;
NBS - N-бромсукцинимид;
NMP - N-метил-2-пирролидон;
мин - минута;
МС - масс-спектрометрия;
 R_f - коэффициент удерживания;
 R_t - время удерживания;
ТГФ - тетрагидрофуран;
ТФУК - трифторуксусная кислота;
LG - уходящая группа;
PG - защитная группа.

Общая схема 1.



где X, X₁, L, Y, Q, R₁, R₁', R₂, R₂', R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R^W, R^{S1}, R^{S2}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, n и p такие, как определено для формулы (IV).

Общий способ получения соединения формулы (IV), где L представляет собой пирролидин, указан на общей схеме 1. Аминирование 1a с использованием L-H и основания, например, N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA) или гидрида натрия (NaH), в растворителе, например, ацетонитриле (MeCN), диоксане, при повышенной температуре приводит к получению 1b. Нуклеофильное присоединение 1c к 1b в присутствии металлического катализатора (например, йодида меди (I) (CuI)), фосфата трикалия и (2,6-диметиланилино)(оксо)уксусной кислоты (DMPAO) в растворителе, т.е. диметилсульфоксиде (DMCO), при повышенной температуре приводит к получению целевого соединения формулы (IV).

Смесь энантимеров, диастереомеров, цис-/транс-изомеров, полученных в способе, описанном выше, может быть разделена на отдельные компоненты способом получения хиральной соли, путем хроматографии с использованием нормально-фазовой, обращенно-фазовой или хиральной колонки в зависимости от природы разделения.

Следует понимать, что в описании и формулах, показанных выше, разные группы A, L, Q, X, X₁, Y, R₁, R₁', R₂, R₂', R₃-R₇, R₈, R₉, n и p и другие переменные являются такими, как определено выше, за исключением случаев, где указано иное. Кроме того, для задач синтеза соединения на общей схеме 1 указаны только с выбранными радикалами для иллюстрации общей методики синтеза соединений формулы (IV), таких как определено в настоящем документе.

Способы применения соединений

Другой аспект изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией Ttk киназы. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией Ttk киназы, эффективного количества композиций и соединений формулы (IV) или их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно другому аспекту изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией одной или более Ttk киназ. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией одной или более Ttk киназ, эффективного количества композиций и соединений формулы (IV) или их фармацевтически приемлемых солей.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, подавления или устранения заболевания или нарушения у пациента, связанному с ингибированием Ttk киназы, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации заболевание или нарушение представляет собой рак.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения, подавления или устранения заболевания или нарушения у пациента, связанному с ингибированием одной или более Ttk киназ, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект изобретения относится к способу ингибирования Ttk киназы. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому аспекту изобретение относится к способу ингибирования одной или более Ttk киназ. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соедине-

заболевания или состояния, опосредованного одной или более гибридными Ttk киназами, где лекарственное средство содержит соединение формулы (IV).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу получения лекарственного средства для лечения, подавления или устранения заболевания или состояния, опосредованного гибридной Ttk киназой, где лекарственное средство содержит соединение формулы (IV).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу получения лекарственного средства для лечения, подавления или устранения заболевания или состояния, опосредованного одной или более гибридными Ttk киназами, где лекарственное средство содержит соединение формулы (IV).

В некоторых вариантах реализации приведенных выше способов заболевание или нарушение выбрано из воспалительных заболеваний, инфекций, аутоиммунных нарушений, инсульта, ишемии, сердечных нарушений, неврологических расстройств, фиброгенных нарушений, пролиферативных нарушений, гиперпролиферативных нарушений, нераковых гиперпролиферативных нарушений, опухолей, лейкозов, новообразований, раковых заболеваний, карцином, метаболических заболеваний, злокачественных заболеваний, рестеноза сосудов, псориаза, атеросклероза, ревматоидного артрита, остеоартрита, сердечной недостаточности, хронической боли, нейропатической боли, сухости глаз, закрытоугольной глаукомы и открытоугольной глаукомы.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из аденокарциномы легкого, внутривенной холангиокарциномы, рака толстой кишки, папиллярного рака щитовидной железы, детской глиомы, саркомы, глиобластомы, шпидоидных новообразований, астроцитомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, низкоклеточной глиомы, высококлеточной глиомы, острого миелоидного лейкоза, врожденной мезобластической нефромы, аналога секреторной карциномы молочной железы, рака щитовидной железы, саркомы Юинга, аденокарциномы и цилиндры.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (IV) или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, применяемому(ой) для лечения раковых заболеваний.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, рак выбран из карциномы коры надпочечников, рака области анального отверстия, астроцитомы мозжечка, рака внепеченочных желчных протоков, рака мочевого пузыря, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы, глиомы ствола головного мозга, эпендимомы, глиом зрительного пути и гипоталамуса, рака молочной железы, аденом/карциноидных опухолей бронхов, карциноидных опухолей, карциноидных опухолей желудочно-кишечного тракта, карциномы, карциномы коры надпочечников из островковых клеток, первичной лимфомы центральной нервной системы, астроцитомы мозжечка, рака шейки матки, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, светлоклеточной саркомы сухожильных влагалищ, рака толстой кишки, колоректального рака, кожной T-клеточной лимфомы, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, саркомы Юинга/семейства опухолей типа саркомы Юинга, экстракраниальных опухолей зародышевых клеток, экстрагонадных опухолей зародышевых клеток, рака внепеченочных желчных протоков, раковых заболеваний глаза, включая внутриглазную меланому и ретинобластому, рака желчного пузыря, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, опухоли яичника из зародышевых клеток, гестационной трофобластической опухоли, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, лимфомы Ходжкина, гипофарингеального рака, глиомы гипоталамуса и зрительного пути, внутриглазной меланомы, саркомы Капоши, рака гортани, острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, рака печени, мелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, злокачественной мезотелиомы, злокачественной тимомы, медуллобластомы, меланомы, внутриглазной меланомы, карциномы из клеток Меркеля, метастатического плоскоклеточного рака шеи с не проявляющимся первичным синдромом множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/новообразований из клеток плазмы, грибовидного микоза, миелодиспластического синдрома, хронического миелоидного лейкоза, миелоидного лейкоза, множественной миеломы, миелолиферативных нарушений, рака полости носа и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, рака полости рта, рака полости рта и губ, рака ротоглотки, остеосаркомы/злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, рака яичника, опухоли яичника с низкой степенью злокачественности, рака поджелудочной железы, рака околоносовых пазух и полости носа, рака парашитовидной железы, рака пениса, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плевропульмональной бластомы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечноклеточного рака (рака почки), переходноклеточного рака (например, почечной лоханки и мочеточника), ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, саркомы мягких тканей, синдрома Сезари, рака кожи, рака тонкого кишечника, рака желудка (желудочного рака), супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей и опухолей шишковидной железы, кожной T-клеточной лимфомы, рака яичка, злокачественной тимомы, рака щитовидной железы, гестационной трофобластической опухоли, рака мочеиспускательного канала, саркомы матки, рака влагалища, рака вульвы и опухоли Вильямса. В других вариантах реализации рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого. В других вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, рак представляет собой дедифференцированный опосредованный ID рак. В других вариантах реализации рак пред-

ставляет собой гематологический рак. В других вариантах реализации рак представляет собой рак, восприимчивый к ингибированию Ttk киназы.

В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, рак выбран из рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, колоректального рака, рака легкого, нейроblastомы, глиобlastомы, медуллоblastомы, аденокарцином, саркомы Юинга и лейкозов.

В любом из вариантов реализации изобретения рак может представлять собой любую форму рака в любом органе, например, рак выбран из группы, состоящей из глиомы, карциномы щитовидной железы, карциномы молочной железы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, карциномы желудка, карциномы толстой кишки, стромальной карциномы желудочно-кишечного тракта, карциномы поджелудочной железы, карциномы желчных протоков, карциномы ЦНС, карциномы яичника, карциномы эндометрия, карциномы предстательной железы, карциномы почки, анапластической крупноклеточной лимфомы, лейкоза, множественной миеломы, мезотелиомы и меланомы и их комбинаций.

В любом из вариантов реализации изобретения рак может развиваться посредством активности одного или более гибридных генов. Указанные гибридные гены, которые часто называют "драйверными слияниями" или "драйверными гибридными генами", могут включать, но не ограничиваются ими, гибридные гены, включающие гены, кодирующие Ttk киназы. Примеры гибридных генов включают, но не ограничиваются ими,

TPM3-

NTRK1, ETV6-NTRK3, MPRIP-NTRK1, CD74-NTRK1, RABGAP1L-NTRK1, TPR-NTRK1, TFG-NTRK1, PPL-NTRK1, CHTOP-NTRK1, ARHGEF2-NTRK1, NFASC-NTRK1 BCAN-NTRK1, LMNA-NTRK1, TP53-NTRK1, QKI-NTRK2, NACC2-NTRK2, VCL-NTRK2, AGBL4-NTRK2, TRIM24-NTRK2, PAN3-NTRK2, AFAP1-NTRK2, SQSTM1-NTRK2, BTB1-NTRK3, LYN-NTRK3 и RBPMS-NTRK3.

В других вариантах реализации рак выбран из липосаркомы, нейроblastомы, глиобlastомы, рака мочевого пузыря, рака коры надпочечников, множественной миеломы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака желудка, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, лимфомы Ходжкина и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

В одном из вариантов реализации способа лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией одной или более Ttk киназ, включая воспалительные заболевания, инфекции, аутоиммунные нарушения, инсульт, ишемию, сердечные нарушения, неврологические расстройства, фиброгенные нарушения, пролиферативные нарушения, гиперпролиферативные нарушения, нераковые гиперпролиферативные нарушения, опухоли, лейкозы, новообразования, раковые заболевания, карциномы, метаболические заболевания, злокачественные заболевания, рестеноз сосудов, псориаз, атеросклероз, ревматоидный артрит, остеоартрит, сердечную недостаточность, хроническую боль, нейропатическую боль, сухость глаз, закрытоугольную глаукому и открытоугольную глаукому, включают введение пациенту, страдающему по меньшей мере от одного из указанных заболеваний или нарушений, соединения формулы (IV).

Одним из терапевтических применений соединений или композиций согласно настоящему изобретению, которые ингибируют одну или более Ttk киназ, является обеспечение лечения пациентов или субъектов, страдающих от воспалительных заболеваний, инфекций, аутоиммунных нарушений, инсульта, ишемии, сердечных нарушений, неврологических расстройств, фиброгенных нарушений, пролиферативных нарушений, гиперпролиферативных нарушений, нераковых гиперпролиферативных нарушений, опухолей, лейкозов, новообразований, раковых заболеваний, карцином, метаболических заболеваний, злокачественных заболеваний, рестеноза сосудов, псориаза, атеросклероза, ревматоидного артрита, остеоартрита, сердечной недостаточности, хронической боли, нейропатической боли, сухости глаз, закрытоугольной глаукомы и открытоугольной глаукомы.

Описанные соединения согласно изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения нарушения и/или предупреждения его развития у субъектов.

Соединения согласно изобретению можно вводить в терапевтически эффективных количествах в рамках комбинированной терапии совместно с одним или более терапевтическими агентами (фармацевтическими комбинациями) или режимами лечения, например, с нелекарственными способами терапии. Например, могут иметься синергические эффекты с другими антипролиферативными, противораковыми, иммуномодулирующими или противовоспалительными веществами. Если соединения согласно изобретению вводят совместно с проведением других способов терапии, то дозировки вводимых совместно соединений, безусловно, могут изменяться в зависимости от типа применяемого сопутствующего лекарственного средства, конкретного применяемого лекарственного средства, состояния, подвергающегося ле-

чению и т.д.

Комбинированная терапия включает введение субъекту соединений в комбинации с дополнительными другими биологически активными ингредиентами (включая, но не ограничиваясь ими, второй и отличающийся противоопухолевый агент или второй агент, направленно воздействующий на механизм репарации ДНК, не зависящий от Tgk киназы) и нелекарственными способами терапии (включая, но не ограничиваясь ими, хирургию или лучевую терапию). Например, соединения согласно изобретению можно применять в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, предпочтительно с соединениями, которые могут усиливать эффект соединений согласно изобретению. Соединения согласно изобретению можно вводить одновременно (в одном препарате или отдельных препаратах) или последовательно с проведением другой лекарственной терапии или режима лечения. В общем случае, комбинированная терапия подразумевает введение двух или более лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии.

Описанные соединения можно вводить любым способом введения терапевтических агентов. Указанные способы включают способы системного или местного введения, такие как пероральный, интраназальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, внутривагинальный, трансбуккальный, ректальный или местный способы введения.

В зависимости от предполагаемого способа введения описанные композиции могут присутствовать в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные препараты, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии и т.д., иногда в стандартных дозировках в соответствии с традиционной фармацевтической практикой. Аналогично, их также можно вводить в форме для внутривенного (как в виде болюса, так и путем инъекции), интраперитонеального, подкожного или внутримышечного введения, и во всех формах применения, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

Иллюстративными фармацевтическими композициями являются таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение согласно изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир, такой как EPA или DHA, или их сложные эфиры или триглицериды или смеси, омега-3-жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрия сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазывающее вещество, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; в случае таблеток также: с) связывающее вещество, например, силикат магния-алюминия, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, по мере необходимости; d) разрыхлитель, например, крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, кантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль или шипучие (выделяющие газ) смеси; e) абсорбент, краситель, вкусоароматическая добавка и подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующий агент, такой как Tween 80, Labrasol, ГПМЦ, DOSS, капроил 909, Labrafac, Labrafil, Peseol, транскутол, Carmul MCM, Carmul PG-12, Captex 355, гелуцир, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или g) агент, усиливающий всасывание соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропил-циклодекстрин, ПЭГ400 и ПЭГ200.

Жидкие, в частности, инъекционные, композиции, например, могут быть получены путем растворения, диспергирования и т.д. Например, описанное соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, солевой раствор, водная декстроза, глицерин, этанол и т.д., для получения тем самым инъекционного изотонического раствора или суспензии. Белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или сывороточные белки, можно применять для повышения растворимости описанных соединений.

Описанные соединения также могут быть включены в состав суппозитория, который может быть получен из жирных эмульсий или суспензий; с использованием полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

Парентеральное инъекционное введение, в общем случае, используют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные препараты могут быть получены в традиционных формах, таких как жидкие растворы или суспензии или твердые формы, подходящие для растворения в жидкости перед инъекцией.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (IV) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Режим введения с применением описанного соединения выбирают в соответствии с рядом факторов, включая тип, вид, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния,

подлежащего лечению; способ введения; почечную или печеночную функцию пациента; и конкретное применяемое описанное соединение. Лечащий врач или ветеринар обычной квалификации сможет легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, требуемое для предупреждения состояния, борьбы с ним или блокировки его прогрессирования.

Эффективные дозируемые количества описанных соединений, если их применяют для осуществления показанного действия, находятся в диапазоне от примерно 0,5 мг до примерно 5000 мг описанного соединения, требуемого для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать примерно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг описанного соединения или соединения в количестве в диапазоне от одного значения до другого значения в приведенном списке доз. В одном из вариантов реализации композиции имеют форму таблетки, которая может содержать насечку.

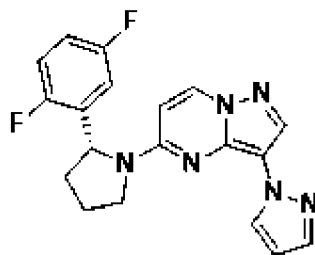
Примеры

Изобретение дополнительно проиллюстрировано при помощи последующих примеров и схем синтеза, которые не следует рассматривать как ограничивающие объем или сущность настоящего изобретения конкретными описанными процедурами. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов реализации, и предполагается, что они не ограничивают объем изобретения. Кроме того, следует понимать, что можно обращаться к разным другим вариантам реализации, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистами в данной области техники и не выходят за рамки сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

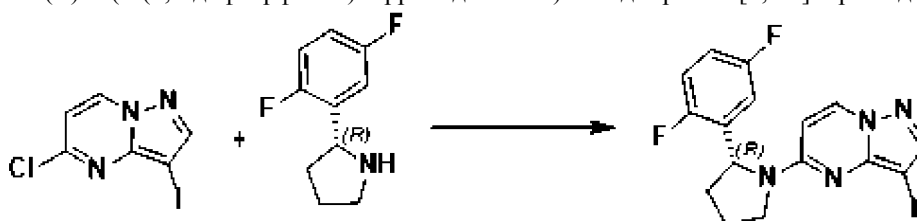
Способы анализа, материалы и измерительное оборудование

Если не отмечено иное, то реагенты и растворители использовали в таком виде, в каком их получали у коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на спектрометрах Bruker или Varian при 300 или 400 МГц. Спектры описаны при помощи ppm (δ), а константы спин-спинового взаимодействия, J , указаны в герцах. Тетраметилсилан (ТМС) использовали в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры получали на одноквадрупольном масс-спектрометре Waters ZQ Single Quad Mass Spectrometer (ИЭР с использованием ионной ловушки). Данные о чистоте и масс-спектры низкого разрешения получали при помощи системы сверхэффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ) Waters Acquity i-class с использованием фотодиодного матричного детектора Acquity Photo Diode Array Detector, испарительного детектора светорассеяния Acquity Evaporative Light Scattering Detector (ELSD) и масс-спектрометра Waters ZQ Mass Spectrometer. Данные получали при помощи программного обеспечения Waters MassLynx 4.1, чистота была охарактеризована при длине волны УФ 220 нм, ELSD и ИЭР. Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1×50 мм; расход 0,6 мл/мин; растворитель А (95/5/0,1 10 мМ формиат аммония/ацетонитрил/муравьиная кислота), растворитель В (95/5/0,09 ацетонитрил/вода/муравьиная кислота); градиент: 5-100% В от 0 до 2 мин, выдерживание 100% В до 2,2 мин, затем 5% В через 2,21 мин.

Пример 1. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (I-152).

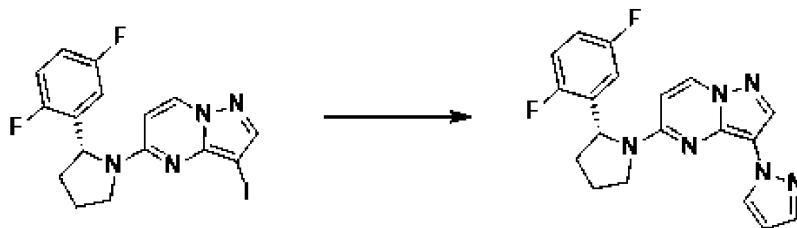


Стадия 1. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидин.



В раствор гидрохлорида (R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидина (4040 мг, 18,393 ммоль) и 5-хлор-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидина (4,67 г, 16,721 ммоль) в ДМФА (33 мл) добавляли DIPEA (11,7 мл, 66,88 ммоль). Перемешивали смесь при 90°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до КТ. Выливали смесь в 1,2 л воды и собирали осадок путем фильтрования. Также экстрагировали фильтрат AcOEt и концентрировали, объединяли вещества с получением продукта в виде желтого твердого вещества (7,1 г, 100%), который использовали в таком виде.

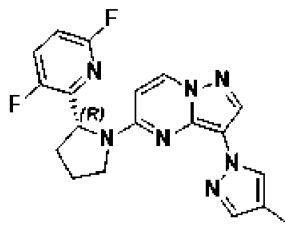
Стадия 2. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин.



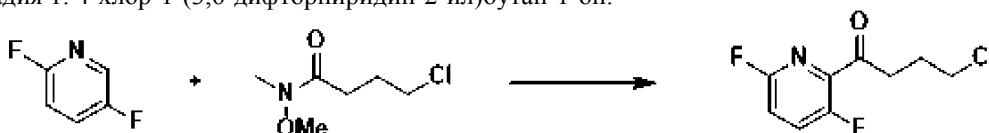
К (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидину (104 мг, 0,244 ммоль), 1H-пиразолу (33 мг, 0,485 ммоль), йодиду меди (9,3 мг, 0,049 ммоль) и карбонату калия (67 мг, 0,485 ммоль) добавляли раствор транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (7,0 мг, 0,049 ммоль) в ДМФА (дегазированный, 1,2 мл).

Дегазировали смесь N₂ (10 мин), затем перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительные порции пиразола (33 мг, 2 экв.), йодида меди (9,3 мг, 0,2 экв.), карбоната калия (67 мг, 2 экв.) и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (7,0 мг, 0,2 экв.). Дегазировали реакционную смесь N₂ (10 мин), затем перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Добавляли воду. Экстрагировали смесь EtOAc (3×). Промывали объединенные органические слои водой (1×) и соевым раствором (1×), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали продукт путем нормально-фазовой хроматографии с использованием 30-100% EtOAc в гексанах, а затем путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 30-80% MeCN в 10 mM буфере форм.амм. с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (37 мг, 41%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,77-8,41 и 7,80-7,51 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,37-6,87 (m, 3H), 6,69-6,44 (m, 1H), 6,33 (s) и 6,11-5,96 (m) (1H), 5,46-5,29 (m, 1H), 4,01 (dt, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 3,82-3,62 (m, 1H), 2,56-2,38 (m, 1H), 2,16-1,81 (m, 3H); МС (m/z): 367,2 [M+1]⁺, >99%.

Пример 2. (R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (I-154).

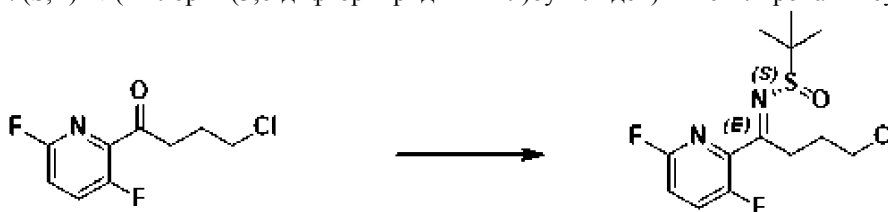


Стадия 1. 4-хлор-1-(3,6-дифторпиридин-2-ил)бутан-1-он.



Суспензию диазабицикло[2.2.2]октана (975 мг, 8,7 ммоль) в сухом МТБЭ (11 мл) охлаждали до -78°C. В суспензию по каплям добавляли n-BuLi (3,5 мл, 2,5 М в гексане, 8,7 ммоль). Перемешивали смесь в течение примерно 30 мин при -78°C, а затем обрабатывали, добавляя по каплям 2,5-дифторпиридин (1000 мг, 8,7 ммоль) в сухом МТБЭ (0,5 мл). Через 1 ч в смесь по каплям добавляли 4-хлор-N-метокси-N-метилбутанамид (1439 мг, 8,7 ммоль) в сухом МТБЭ (0,9 мл) при -78°C. Перемешивали раствор в течение 1 часа и гасили реакцию насыщенным водным NH₄Cl (10 мл). Разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и оставляли нагреваться до комнатной температуры на ночь. Дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (3×20 мл) и промывали объединенные органические фазы насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого маслянистого вещества (1900 мг, 100%). Использовали без дополнительной очистки.

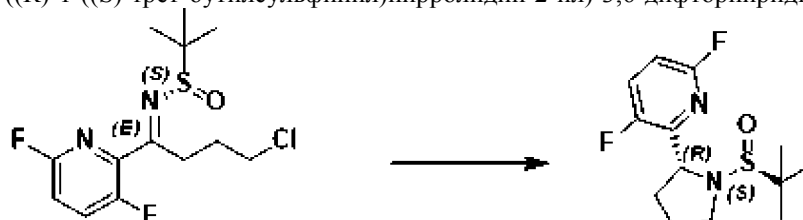
Стадия 2. (S,E)-N-(4-хлор-1-(3,6-дифторпиридин-2-ил)бутилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид.



В 50 мл круглодонную колбу (RBF), содержащую 4-хлор-1-(3,6-дифторпиридин-2-ил)бутан-1-он (500 мг, 2,3 ммоль), в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли ТГФ (5,6 мл), затем (S)-2-

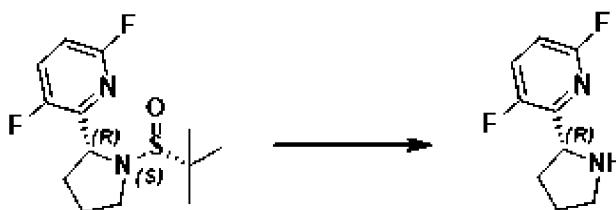
метилпропан-2-сульфинамид (414 мг, 3,4 ммоль) и этюксид титана (0,72 мл, 3,4 ммоль). Перемешивали смесь на масляной бане при 70°C в течение 20 ч, согласно ТСХ взаимодействие завершалось. Охлаждали колбу на бане с ледяной водой и добавляли насыщенный водный NH₄Cl (~50 мл, образование белого твердого вещества); разбавляли EtOAc, обрабатывали ультразвуком и отфильтровывали твердое вещество. Разбавляли фильтрат EtOAc, промывали водой и солевым раствором. Сушили органический слой над безв. Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали растворитель с получением желтого маслянистого вещества. Очищали неочищенное вещество на SiO₂ с использованием Combiflash (40 г колонка, помещали влажное вещество, 0→30% EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого маслянистого вещества (365 мг, 50%).

Стадия 3. 2-((R)-1-((S)-трет-бутилсульфинил)пирролидин-2-ил)-3,6-дифторпиридин.



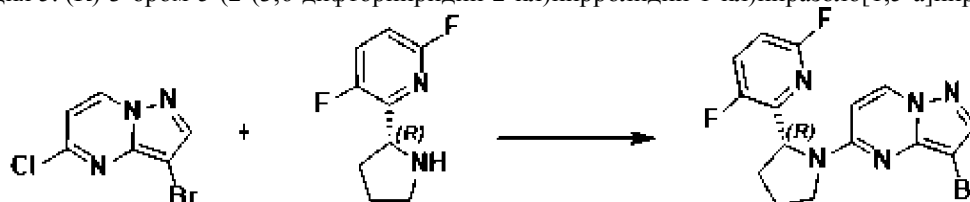
(S,E)-N-(4-хлор-1-(3,6-дифторпиридин-2-ил)бутилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид (365 мг, 1,1 ммоль) растворяли в ТГФ (4,2 мл) в атмосфере азота в круглодонной колбе. Охлаждали смесь до -78°C и медленно по каплям добавляли Super-H (1,1 мл, 1,1 ммоль) (температура никогда не превышала -70°C). Перемешивали смесь при -78°C. Через 3 ч по каплям добавляли LiHMDS (1,3 мл, 1,3 ммоль) при -78°C, перемешивали смесь в течение 30 мин при -78°C и оставляли смесь нагреваться до 0°C на 30 мин. После выдерживания в течение 1 ч при 0°C повторно охлаждали смесь до -78°C и добавляли насыщенный водный NH₄Cl. Оставляли смесь нагреваться до к.т. и добавляли EtOAc. 3 раза экстрагировали водный слой EtOAc. Сушили объединенные органические слои над безв. MgSO₄, фильтровали. Затем добавляли диоксид кремния и выпаривали растворитель. Очищали остаток с использованием смесей ацетона в гексанах с градиентом от 0 до 25% с получением указанного в заголовке соединения (141 мг, 43%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

Стадия 4. (R)-3,6-дифтор-2-(пирролидин-2-ил)пиридин.



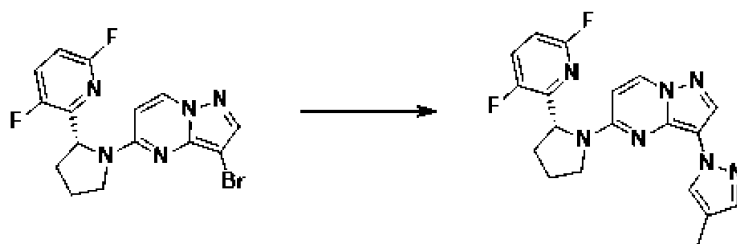
В раствор 2-((R)-1-((S)-трет-бутилсульфинил)пирролидин-2-ил)-3,6-дифторпиридина (138 мг, 0,048 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли HCl (480 мкл, 1,91 ммоль) в диоксане. Перемешивали смесь в течение 60 мин при 0°C и концентрировали с получением (R)-3,6-дифтор-2-(пирролидин-2-ил)пиридина (88 мг, 100%), который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 5. (R)-3-бром-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин.



Смесь 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (111 мг, 0,48 ммоль), (R)-3,6-дифтор-2-(пирролидин-2-ил)пиридина (88 мг, 0,48 ммоль) и DIPEA (340 мкл, 1,91 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 3 дней. Разбавляли смесь NH₄Cl, трижды экстрагировали водный слой EtOAc и сушили органический слой над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем нормально-фазовой хроматографии с использованием смесей ацетона в гексанах с градиентом от 0 до 25% и путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием смесей MeCN в 10 mM растворе форм.амм. с градиентом от 0 до 100% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (140 мг, 77%).

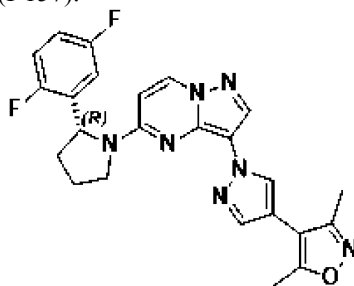
Стадия 6. (R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин.



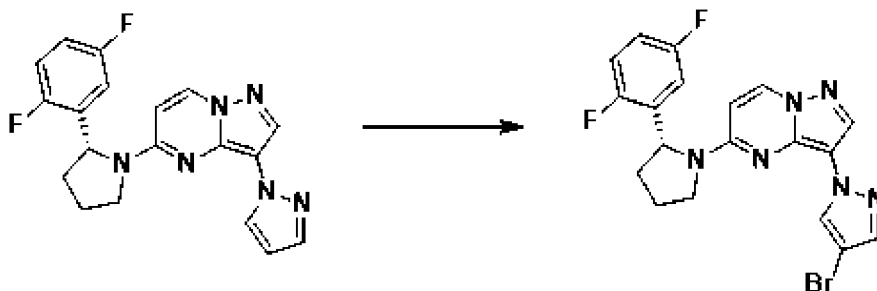
Смесь йодида меди (2,8 мг, 0,015 ммоль), карбоната калия (30 мг, 0,217 ммоль) и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (4,7 мг, 0,033 ммоль) в ДМФА (дегазированный, 0,10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли 4-метил-1H-пиразол (12 мг, 0,146 ммоль), затем раствор (R)-3-бром-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (31 мг, 0,073 ммоль) в ДМФА (дегазированный, 0,26 мл). Перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 16 ч. Добавляли воду для гашения реакции. Экстрагировали смесь EtOAc (3×). Промывали объединенные органические слои водой (1×) и соевым раствором (1×), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали продукт путем нормально-фазовой хроматографии с использованием 30-80% AcOEt в гексанах и путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 40-70% MeCN в буфере форм.амм. с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (3,5 мг, 13%) после лиофилизации.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,68 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (dd, J=15,7, 8,6 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,60 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,45 (dd, J=8,5, 3,8 Гц, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,17-2,04 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 1H); МС (m/z): 382,2 [M+1]⁺, >99%.

Пример 3. (R)-4-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,5-диметилизоксазол (I-157).

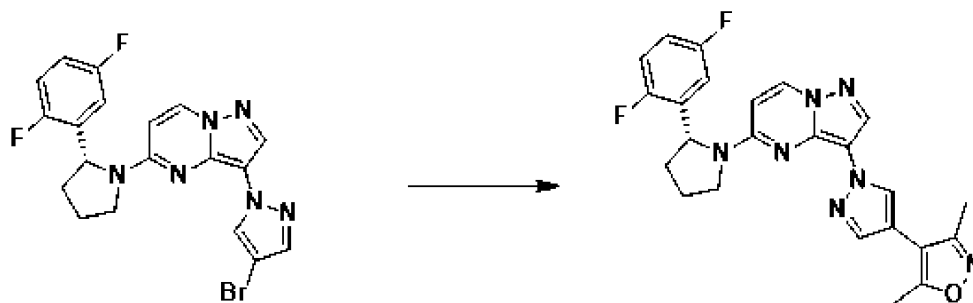


Стадия 1. (R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин.



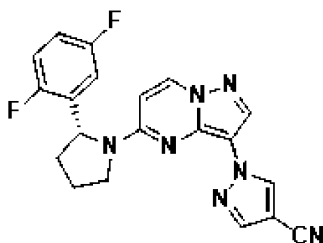
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (500 мг, 1,36 ммоль) растворяли в MeCN (14 мл), в который был добавлен NBS (267 мг, 1,50 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. После завершения взаимодействия разбавляли смесь этилацетатом и промывали (1×) водой/соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Очищали продукт путем нормально-фазовой хроматографии с использованием 0-3% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде желтого твердого вещества (434 мг, 72%).

Стадия 2. (R)-4-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,5-диметилизоксазол.

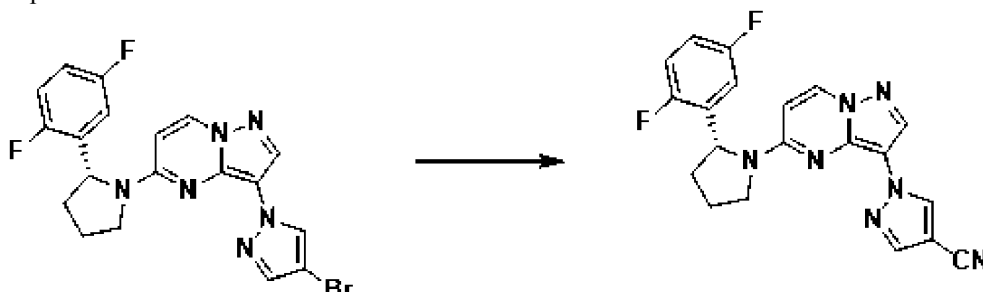


(R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (25 мг, 0,056 ммоль), Cs_2CO_3 (55 мг, 0,168 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DХМ}$ (8,2 мг, 0,012 ммоль) и 3,5-диметилизоксазол-4-бороновую кислоту (12 мг, 0,084 ммоль) помещали в герметичную пробирку. Добавляли дегазированный раствор диоксана/воды (10/1, 0,6 мл) и грели реакционную смесь при 130°C в течение 1 ч. Концентрировали реакционную смесь досуха и очищали продукт путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 0-100% MeCN в воде и путем нормально-фазовой хроматографии с использованием 0-5% MeOH в ДХМ. Лиофилизировали продукт с получением белого твердого вещества (11,7 мг, 45%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,85-8,63 (m, 1H), 8,62-8,50 (m, 1H), 8,35-8,14 (m, 1H), 7,99-7,82 (m, 1H), 7,81-7,66 (m, 1H), 7,43-6,73 (m, 3H), 6,72-6,56 (m, 1H), 6,17-5,96 (m, 1H), 5,60-5,27 (m, 1H), 4,11-3,95 (m, 1H), 3,87-3,57 (m, 1H), 2,48-1,77 (m, 10H); МС (m/z): 462,2 $[\text{M}+1]^+$, 96%.

Пример 4. (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (I-170).

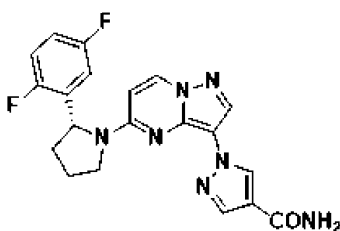


Стадия 1. (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил.

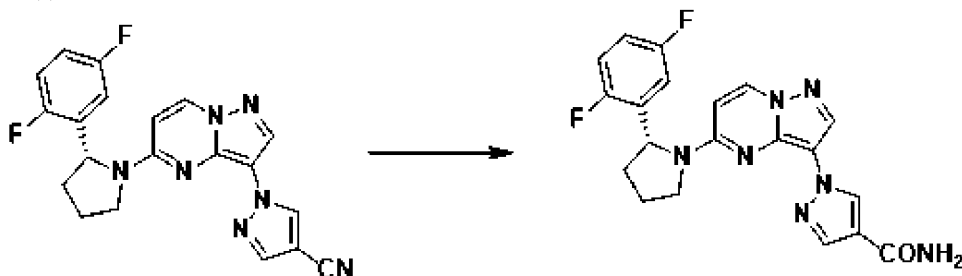


Смесь (R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (50 мг, 0,112 ммоль), цианида цинка (8 мг, 0,068 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладия (0) (6,2 мг, 0,007 ммоль) и 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцена (8,1 мг, 0,015 ммоль) в ДМФА (1,2 мл, дегазированный) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь EtOAc (3 \times). Промывали объединенные органические слои водой (1 \times) и соевым раствором (1 \times), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали продукт путем нормально-фазовой хроматографии с использованием 30-80% AcOEt в гексанах, а затем путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 20-80% MeCN в 10 мМ буфере форм.амм. с получением продукта в виде беловатого твердого вещества (22 мг, 49%) после лиофилизации. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,16-9,07 (m) и 8,77 (d, $J=7,8$ Гц) (1H), 8,65-8,54 и 8,36-8,19 (m, 3H), 7,39-7,05 и 6,99-6,86 (m, 3H), 6,68 (d, $J=7,6$ Гц) и 6,14-6,05 (m) (1H), 5,48-5,31 (m, 1H), 4,11-3,96 (m, 1H), 3,87-3,64 (m, 1H), 2,57-2,40 (m, 1H), 2,21-1,81 (m, 3H); МС (m/z): 392,2 $[\text{M}+1]^+$, >99%.

Пример 5. (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (I-173).

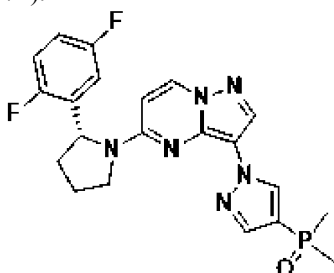


Стадия 1. (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид.

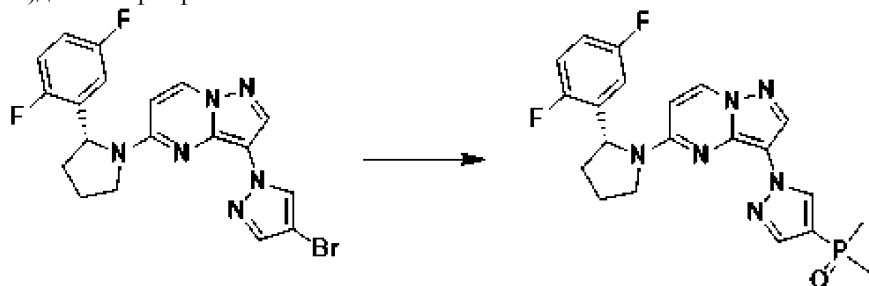


В смесь (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (31 мг, 0,079 ммоль) в этиленгликоле (1,6 мл) добавляли 2,5 М водный NaOH (0,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. Добавляли 1н. водную HCl (4 мл). Собирали осадок путем фильтрования и промывали водой. Очищали продукт путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 5-60% MeCN в 10 mM буфере форм.амм. с получением продукта в виде беловатого твердого вещества (1,7 мг, 5%) после лиофилизации. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,84-8,67 (m, 1H), 8,63-8,50 и 8,31-8,15 (m, 2H), 8,10-7,92 (m, 1H), 7,80-7,69 и 7,55-7,44 и 7,39-6,89 (m, 5H), 6,69-6,58 и 6,13-6,02 (m, 1H), 5,58-5,29 (m, 1H), 4,11-3,95 (m, 1H), 3,87-3,60 (m, 1H), 2,58-2,40 (m, 1H), 2,16-1,82 (m, 3H); МС (m/z): 410,1 $[\text{M}+1]^+$, >99%.

Пример 6. Оксид (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)диметилфосфина (I-174).



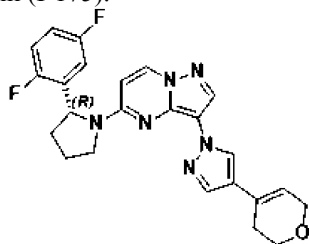
Стадия 1. Оксид (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)диметилфосфина.



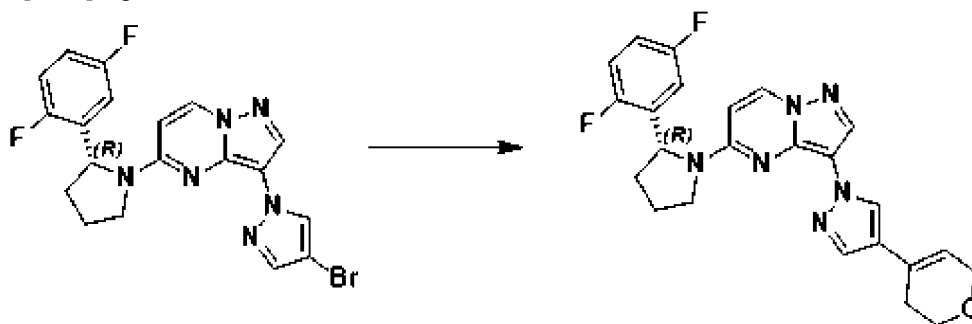
В смесь (R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (56 мг, 0,126 ммоль), ацетата палладия (1,4 мг, 0,006 ммоль), Xantphos (7,2 мг, 0,012 ммоль) и K_3PO_4 (32 мг, 0,151 ммоль) в ДМФА (0,2 мл, дегазированный) добавляли раствор оксида диметилфосфина (12 мг, 0,154 ммоль) в ДМФА (0,4 мл, дегазированный). Затем перемешивали реакционную смесь при 150°C (м/волн) в течение 45 мин. Добавляли несколько капель воды и очищали продукт путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 5-70% MeCN в 10 mM буфере форм.амм. с получением продукта в виде беловатого твердого вещества (12,5 мг, 22%) после лиофилизации. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,81-8,66 (m, 1H), 8,64-8,53 и 8,14-8,06 (m, 1H), 8,30-8,20 (m, 1H), 7,99-7,82 (m, 1H), 7,40-7,26 (m, 1H), 7,24-6,91 (m, 2H), 6,71-6,58 и 6,13-6,02 (m, 1H), 5,61-5,49 и 5,41-5,31 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,85-3,57 (m, 1H), 2,56-2,38 (m, 1H), 2,15-1,82 (m, 3H), 1,76-1,56 (m, 6H); МС (m/z): 443,2 $[\text{M}+1]^+$, >99%.

Пример 7. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-

пирозол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (I-175).

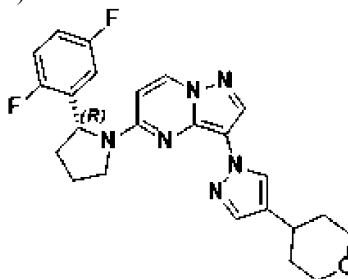


Стадия 1. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин.

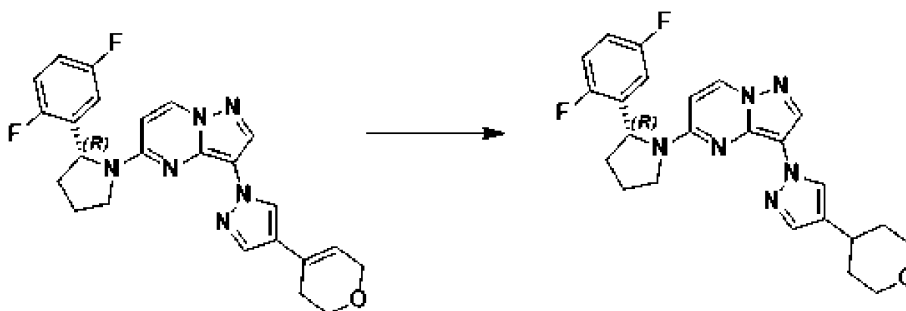


Смесь (R)-3-(4-бром-1Н-пирозол-1-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 0,225 ммоль), сложного пинаколинового эфира 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты (57 мг, 0,270 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (26 мг, 0,022 ммоль) и Na₂CO₃ (119 мг, 1,123 ммоль) перемешивали в атмосфере N₂ и в дегазированном растворе диоксана и воды (4:1; 2,25 мл) при 85°С в течение 18 ч. Разбавляли смесь EtOAc, промывали NH₄Cl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем нормально-фазовой хроматографии с использованием смесей ацетона в гексанах с градиентом от 0 до 100% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (45 мг, 45%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,63-7,83 (m, 3H), 7,74-7,57 (m, 1H), 7,10-6,82 (m, 2H), 6,76-6,64 (m, 1H), 6,41-6,14 (m, 1H), 6,06-5,73 (m, 1H), 5,75-5,13 (m, 1H), 4,33 (q, J=2,7 Гц, 2H), 3,99-3,58 (m, 4H), 2,56-2,26 (m, 3H), 2,17-2,02 (m, 3H); МС (m/z): 449,3 [M+1]⁺, >99%.

Пример 8. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (I-187).



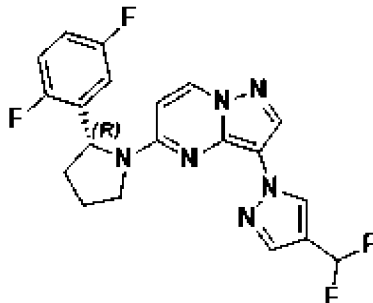
Стадия 1. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин.



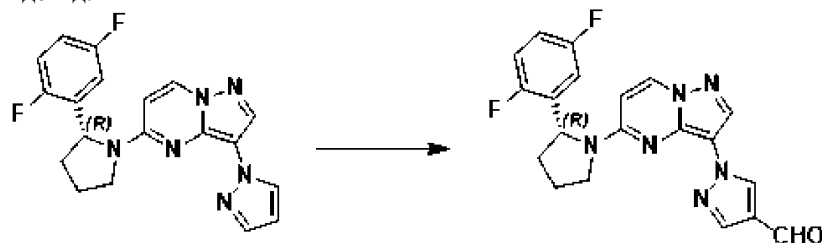
В пробирке растворяли (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (30 мг, 0,067 ммоль) в MeOH (2 мл), в который было добавлено 0,1 мл AcOH. В пробирку добавляли Pd/C (10% по массе, 20 мг) и присоединяли баллон с водородом. Перемешивали смесь несколько дней, наполняя водородом по мере необходимости, и отслеживали протекание взаимодействия путем ЖХМС (циклы по 7 мин). После 5-дневного перемешивания с водородом наблюдалась 60% конверсия, и взаимодействие останавливали. Отфильтровывали палладий и

выпаривали растворитель. Очищали продукт путем полупрепаративной ВЭЖХ с использованием 40-55% MeCN в форм.амм. с получением продукта в виде беловатого твердого вещества (4,1 мг, 14%) после лиофилизации. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,37-8,08 (m, 2H), 7,73 (ушир.s, 1H), 7,45 (ушир.s, 1H), 7,11-6,68 (m, 3H), 6,42-5,79 (m, 1H), 5,72-5,09 (m, 1H), 4,14-4,01 (m, 2H), 3,99-3,61 (m, 2H), 3,62-3,50 (m, 2H), 2,92-2,59 (m, 2H), 2,55-2,39 (m, 1H), 2,20-1,98 (m, 3H), 1,90-1,69 (m, 3H); МС (m/z): 451,3 $[\text{M}+1]^+$, >99%.

Пример 9. (R)-3-(4-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (I-176).

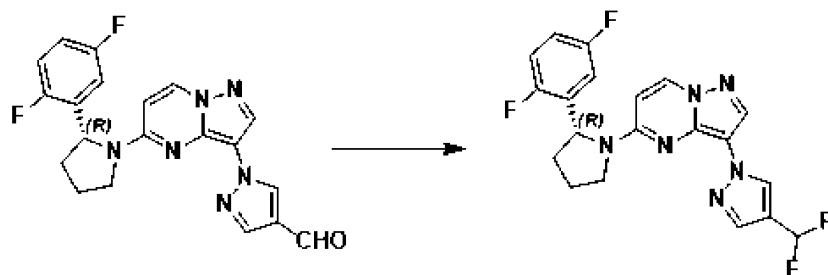


Стадия 1. (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегид.



В пробирку с вкладышем магнитной мешалки помещали ДМФА (1,7 мл). Затем охлаждали пробирку на масляной бане и по каплям добавляли POCl_3 (0,05 мл, 0,478 ммоль). Перемешивали смесь в течение 30 мин при 0°C , затем по каплям добавляли раствор (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (5,0 г, 61 ммоль) в ДМФА (1 мл) в течение 5 мин. Затем перемешивали смесь при 70°C в течение 18 ч. Затем охлаждали раствор до 0°C и добавляли насыщенный водный NaHCO_3 , чтобы реакционная смесь перестала быть кислой. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3×200 мл) и сушили экстракты над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Продукт (70,5 мг, 95%) дополнительно не очищали и использовали в таком виде.

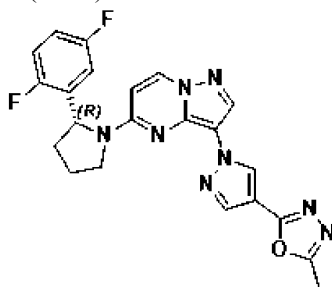
Стадия 2. (R)-3-(4-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин.



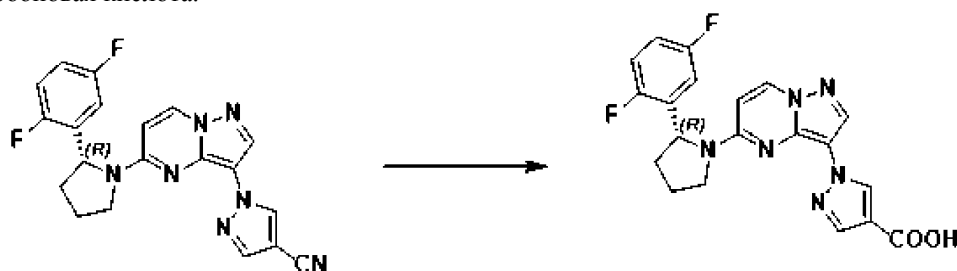
В раствор (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегида (52,8 мг, 0,134 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли раствор DAST (26 мг, 0,161 ммоль) при 0°C . Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 7 ч, затем добавляли дополнительную порцию DAST (53 мкл, 3 экв.). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч, затем добавляли дополнительную порцию DAST (90 мкл, 5 экв.). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч, затем добавляли дополнительную порцию DAST (180 мкл, 10 экв.). Затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь ДХМ ($3 \times$). Сушили объединенные органические слои над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали продукт путем нормально-фазовой хроматографии с использованием 30-100% AcOEt в гексанах, а затем путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 20-70% MeCN в 10 мМ буфере форм.амм. с получением продукта в виде беловатого твердого вещества (16 мг, 28%) после лиофилизации. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,81-8,69 (m, 1H), 8,64-8,52 (m) и 8,03 (s) (1H), 8,32-8,19 (m, 1H), 7,96-7,79 (m, 1H), 7,41-6,89 (m, 4H), 6,70-6,58 и 6,12-6,02 (m, 1H), 5,51-5,30 (m, 1H), 4,03 (dt, $J=11,4, 5,7$ Гц, 1H), 3,82-3,63

(m, 1H), 2,57-2,39 (m, 1H), 2,18-1,82 (m, 3H); МС (m/z): 417,2 [M+1]⁺, >99%.

Пример 10. (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол (I-178).

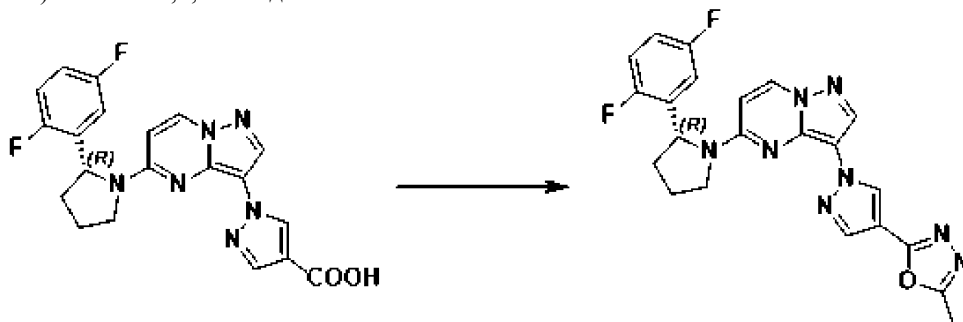


Стадия 1. (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.



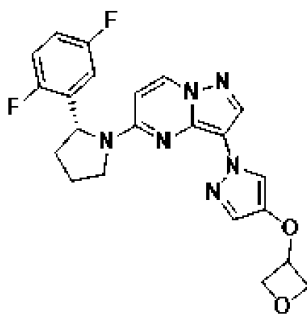
В смесь (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (31 мг, 0,079 ммоль) в этиленгликоле (1,6 мл) добавляли 2,5 М водный NaOH (0,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. Добавляли 1н. водную HCl (4 мл). Собирали осадок путем фильтрования и промывали водой. Очищали продукт путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 5-60% MeCN в 10 мМ буфере форм.амм. с получением продукта в виде беловатого твердого вещества (6,3 мг, 19%) после лиофилизации.

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

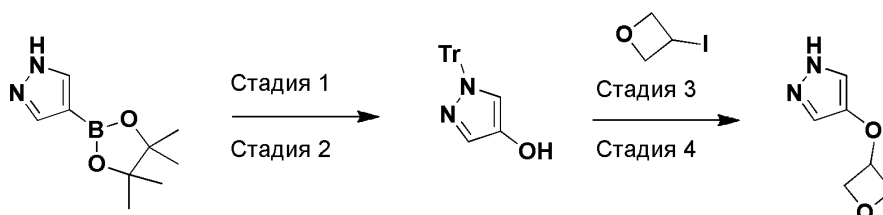


В раствор (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (52 мг, 0,127 ммоль), ацетгидразида (14 мг, 0,189 ммоль) и DIPEA (44 мкл, 0,253 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) добавляли НАТУ (48 мг, 0,126 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Образовывалось 80% целевого промежуточного соединения (R)-N'-ацетил-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбогидразида, а также побочный карбоксамидный продукт. Добавляли реагент Берджесса (152 мг, 0,635 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Разбавляли смесь EtOAc, затем промывали водой (1×) и соевым раствором (1×), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали продукт путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 10-70% MeCN в 10 мМ буфере форм.амм. с получением продукта в виде беловатого твердого вещества (24 мг, 43%) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,05-8,97 и 8,84-8,74 (m, 1H), 8,65-8,56 и 8,45-8,15 (m, 3H), 7,40-7,17 (m, 1H), 7,09-6,94 (m, 2H), 6,68 (d, J=7,9 Гц) и 6,17-6,05 (m) (1H), 5,55-5,33 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,83-3,64 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,71-2,39 (m, 1H), 2,16-1,82 (m, 3H); МС (m/z): 449,2 [M+1]⁺, >99%.

Пример 11. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(оксетан-3-илокси)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (I-179).



4-(оксетан-3-илокси)-1H-пиразол:



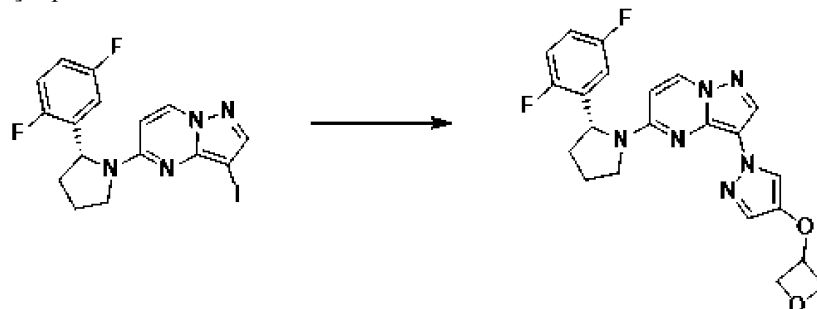
Стадия 1. В раствор сложного пинаколинового эфира пиразол-4-бороновой кислоты (401 мг, 2,07 ммоль), пиридина (0,33 мл, 4,10 ммоль) и DMAP (13 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли тритилхлорид (692 мг, 2,48 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Разбавляли смесь ДХМ, затем промывали водой (1×) и насыщенным водным NH_4Cl (1×), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем растирания с гексанами с получением беловатого твердого вещества (804 мг, 89%).

Стадия 2. В раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тритил-1H-пиразола (699 мг, 1,6 ммоль) в ТГФ добавляли 2,5 М водный раствор NaOH (1,28 мл) и H_2O_2 (30% в воде, 0,37 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 1н. водную HCl и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Сушили объединенные органические слои над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали продукт путем нормально-фазовой хроматографии с использованием 0-50% EtOAc в гексанах с получением 1-тритил-1H-пиразол-4-ола (425 мг, 81%) в виде беловатого твердого вещества.

Стадия 3. В раствор 1-тритил-1H-пиразол-4-ола (356 мг, 1,09 ммоль) и карбоната цезия (889 мг, 2,73 ммоль) в ДМФ (5,5 мл) добавляли 3-йодоксетан (0,2 мл, 2,27 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 64 часов. Разбавляли реакционную смесь EtOAc , затем промывали H_2O (2×) и соевым раствором (1×). Сушили органический слой над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали продукт путем нормально-фазовой хроматографии с использованием 0-30% AcOEt в гексанах с получением 4-(оксетан-3-илокси)-1-тритил-1H-пиразола (295 мг, 71%) в виде белого твердого вещества.

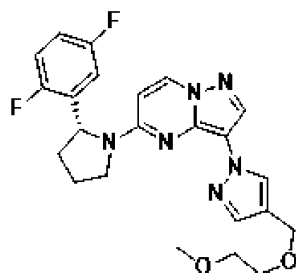
Стадия 4. В раствор 4-(оксетан-3-илокси)-1-тритил-1H-пиразола (199 мг, 0,520 ммоль) в ДХМ (2,6 мл) и MeOH (1,3 мл) добавляли ТФУК при 0°C. Затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный NaHCO_3 . Экстрагировали смесь EtOAc (4×). Сушили объединенные органические слои MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 1. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пиirroлидин-1-ил)-3-(4-(оксетан-3-илокси)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин.

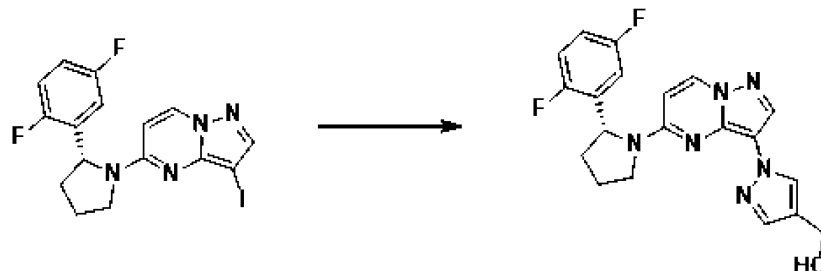


При помощи способа, описанного в примере 001, с использованием 4-(оксетан-3-илокси)-1H-пиразола, полученного выше, получали целевой продукт в виде беловатого твердого вещества (17 мг, 4%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77-8,66 и 8,59-8,44 (m, 1H), 8,22-8,06 (m, 1H), 7,51-7,26 (m, 3H), 7,21-6,89 (m, 2H), 6,74-6,58 и 6,09-5,98 (m, 1H), 5,56-5,30 (m, 1H), 5,23-5,11 и 4,99-4,74 (m, 3H), 4,63-4,47 (m, 2H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,82-3,57 (m, 1H), 2,56-2,37 (m, 1H), 2,12-1,83 (m, 3H); МС (m/z): 439,2 $[\text{M}+1]^+$, >99%.

Пример 12. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-((2-метоксиэтокси)метил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (I-180).

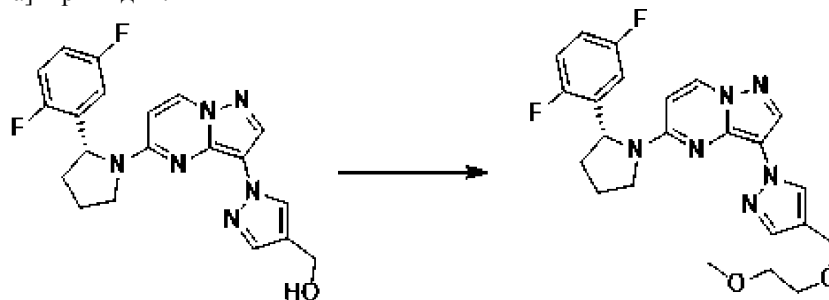


(R)-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метанол.



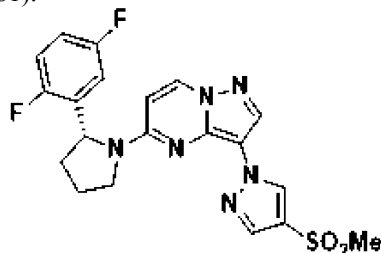
При помощи способа, описанного в примере 001, с использованием (1H-пиразол-4-ил)метанола получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (24 мг, 51%) после лиофилизации.

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

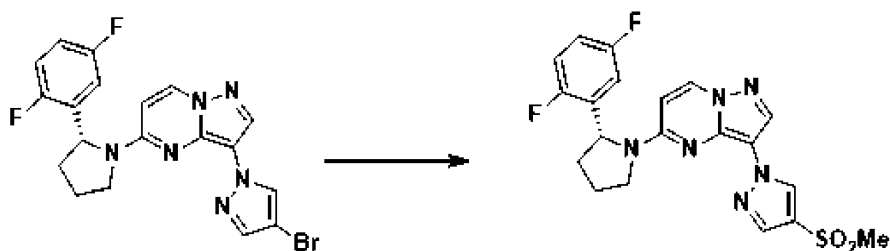


В раствор (R)-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метанола (50 мг, 0,126 ммоль) в ДМФА (0,85 мл) добавляли NaH (7,6 мг, 0,190 ммоль) при 0°C. Затем перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 мин, после чего добавляли 2-бромэтилметиловый эфир. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли воду (несколько капель для гашения избытка NaH), затем смесь помещали непосредственно в колонку C18 и очищали с использованием 5-70% MeCN в 10 mM буфере форм.амм. с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества (19 мг, 33%) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72 (d, J=7,3 Гц) и 8,61-8,51 (m) (1H), 8,48-8,36 (m) и 7,74 (s) (1H), 8,26-8,13 (m, 1H), 7,66-7,50 (m, 1H), 7,39-6,89 (m, 3H), 6,62 (d, J=7,1 Гц) и 6,12-5,98 (m) (1H), 5,48-5,29 (m, 1H), 4,54-4,25 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,82-3,61 (m, 1H), 3,59-3,44 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,15-1,80 (m, 3H); МС (m/z): 455,2 [M+1]⁺, >99%.

Пример 13. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(метилсульфонил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (I-181).

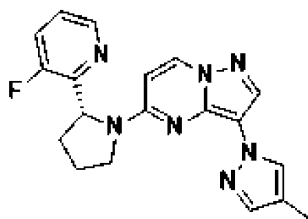


(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(метилсульфонил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин:



В небольшой пробирке (R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (50 мг, 0,11 ммоль) в NMP (1,1 мл) обрабатывали CuI (83 мг, 0,44 ммоль) и метилсульфинатом натрия (46 мг, 0,45 ммоль). Через реакционную смесь продували азот в течение примерно одной минуты, а затем грели смесь в закрытой пробирке при 140°C на масляной бане. Через 5 ч прекращали нагревать и разбавляли реакционную смесь EtOAc. Промывали органический слой 3× смесью NH₄OH/вода, 1:2, и экстрагировали водный слой 3× EtOAc. Промывали органический слой NH₄Cl, соевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Очищали остаток путем нормально-фазовой хроматографии с использованием смесей ацетона в гексане с градиентом от 0 до 40% и путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием смесей MeCN в 10 mM буфере форм.амм. с градиентом от 0 до 100% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11,2 мг, 22%) после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,96 (s, 0,5H), 8,30 (s, 2H), 8,15 (s, 0,5H), 7,93 (s, 1H), 7,24-7,06 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,73 (ddd, J=8,9, 5,9, 3,2 Гц, 1H), 6,37 (s, 0,6H), 5,91 (s, 0,4H), 5,61 (s, 0,6H), 5,22 (s, 0,4H), 4,15-3,83 (m, 2H), 3,71 (s, J=4,7 Гц, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,29-2,00 (m, 3H); МС (m/z): 445,2 [M+1]⁺, >99%.

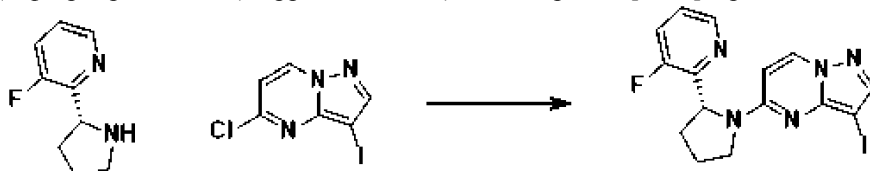
Пример 14. (R)-5-(2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (I-182).



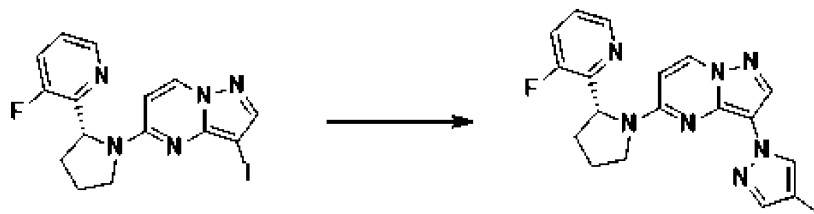
(R)-3-фтор-2-(пирролидин-2-ил)пиридин.

При помощи способа, описанного в примере 002, с использованием 3-фторпиридина получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного маслянистого вещества (1,06 г, 1%).

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

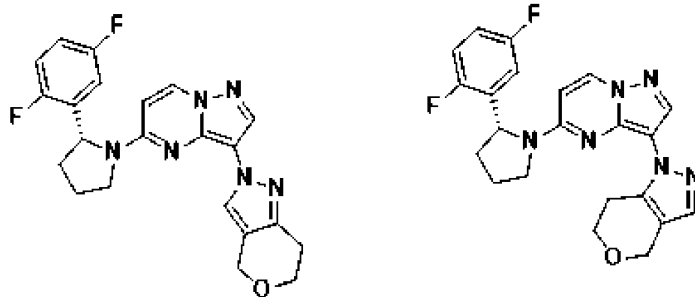


В раствор (R)-3-фтор-2-(пирролидин-2-ил)пиридина (1163 мг, 4,302 ммоль) и 5-хлор-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидина (1,76 г, 6,298 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли DIPEA (4,9 мл, 27,99 ммоль). Перемешивали смесь при 110°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до к.т. в течение ночи. Экстрагировали смесь AcOEt, сушили и концентрировали. Очищали продукт путем колоночной хроматографии с использованием 0-100% ацетона в гексане. Выделяли продукт в виде оранжевого маслянистого вещества (1,42 г, 50%).

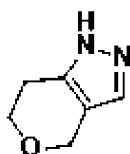


При помощи способа, описанного в примере 002, с использованием (R)-5-(2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидина и 4-метил-1H-пиразола получали указанное в заголовке соединение в виде беловатого твердого вещества (11,4 мг, 43%) после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,34-8,13 (m, 3H), 7,78 (ушир.s, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,14 (ушир.s, 1H), 6,27 (ушир.s, 1H), 5,70 (ушир.s, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,81-3,67 (m, 1H), 2,57-2,35 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,17-2,00 (m, J=24,4 Гц, 2H); МС (m/z): 364,2 [M+1]⁺, 98%.

Пример 15. (R)-2-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-с] пиразол и (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-с]пиразол (I-183 и I-184).

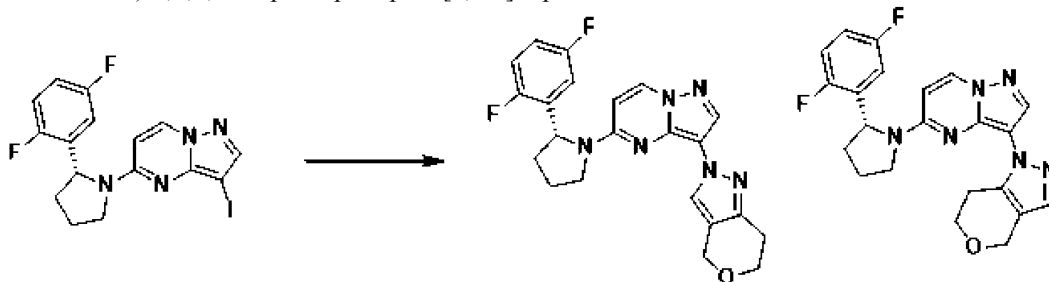


1,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-с]пиразол:



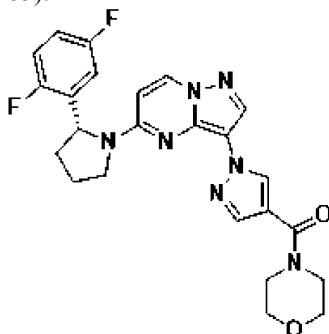
Синтез 1,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-с]пиразола проводили, как описано в заявке на патент США US-20160185785-A1.

(R)-2-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-с]пиразол и (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-с]пиразол:

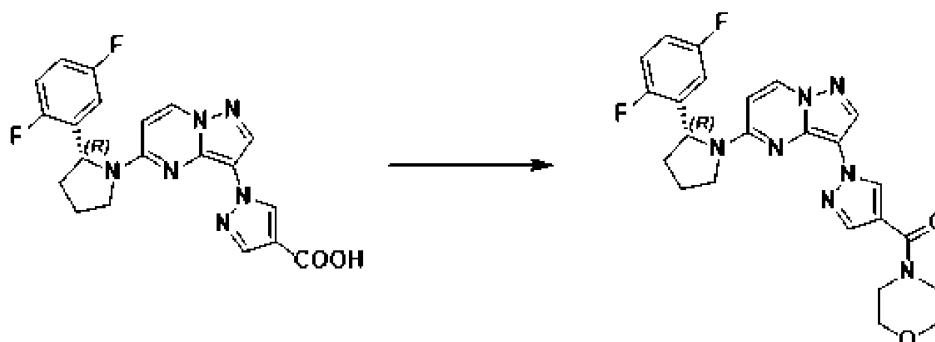


При помощи способа, описанного в примере 001, с использованием 1,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-с]пиразола получали (R)-2-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-с]пиразол в виде желтого твердого вещества (10,6 мг, 18%) после лиофилизации: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,33-8,00 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,10-6,69 (m, 3H), 6,42-5,77 (m, 1H), 5,55-5,13 (m, 1H), 4,89-4,59 (m, 2H), 4,11-3,60 (m, 4H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 1H), 2,27-1,95 (m, 3H); МС (m/z): 423,3 $[\text{M}+1]^+$, >99%, и (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-с]пиразол в виде желтого твердого вещества (3,2 мг, 5%) после лиофилизации: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,33-8,12 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,44 (ушир.s, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H), 6,96-6,86 (m, 1H), 6,72-6,62 (m, 1H), 6,39-5,83 (m, 1H), 5,58-5,13 (m, 1H), 4,84-4,59 (m, 2H), 4,00-3,48 (m, 5H), 2,97-2,74 (m, 1H), 2,51-2,34 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 3H); МС (m/z): 423,3 $[\text{M}+1]^+$, >99%.

Пример 16. (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)(морфолино)метанон (I-185).

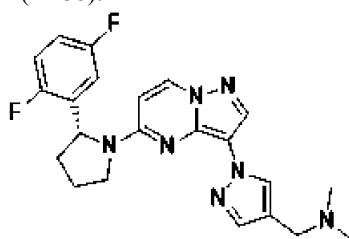


(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)(морфолино)метанон:

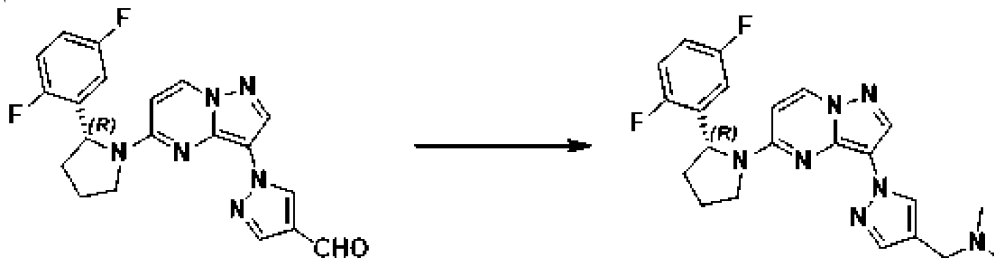


В раствор (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (35 мг, 0,085 ммоль), морфолина (11 мкл, 0,126 ммоль) и DIPEA (30 мкл, 0,172 ммоль) в ТГФ (1,7 мл) добавляли НАТУ (36 мг, 0,095 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Разбавляли смесь ДХМ, затем промывали водой (1×) и соевым раствором (1×), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали продукт путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 5-50% MeCN в 10 mM буфере форм.амм. с получением продукта в виде беловатого твердого вещества (15 мг, 37%) после лиофилизации. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,81-8,68 (m, 1H), 8,65-8,54 и 8,06-7,98 (m, 1H), 8,34-8,18 (m, 1H), 7,96-7,89 и 7,84-7,75 (m, 1H), 7,40-6,91 (m, 3H), 6,71-6,60 и 6,14-6,02 (m, 1H), 5,51-5,31 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,79-3,52 (m, 9H), 2,58-2,39 (m, 1H), 2,13-1,83 (m, 3H); МС (m/z): 480,2 $[M+1]^+$, >99%.

Пример 17. (R)-1-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-N,N-диметилметанамин (I-186).

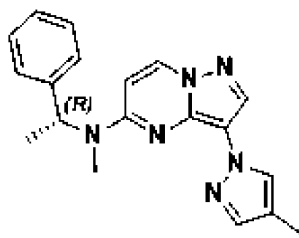


(R)-1-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-N,N-диметилметанамин:

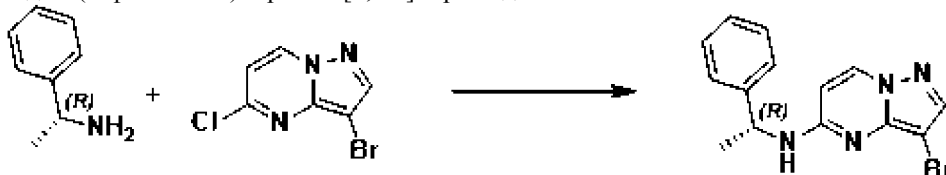


В раствор (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбальдегида (74 мг, 0,188 ммоль) и диметиламина (2M в ТГФ, 0,11 мл, 0,22 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (120 мг, 0,566 ммоль) при комнатной температуре. Затем перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный $NaHCO_3$. Экстрагировали смесь ДХМ (3×). Сушили объединенные органические слои над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали продукт путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 5-40% MeCN в 10 mM буфере форм.амм. с получением продукта в виде желтого твердого вещества (19 мг, 24%) после лиофилизации. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,72 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,61-8,50 (m) и 7,69 (s) (1H) 8,42-8,30 (m) и 8,16 (s) (1H), 7,59-7,41 (m, 1H), 7,35-6,92 (m, 3H), 6,62 (d, $J=7,5$ Гц) и 6,09-5,98 (m) (1H), 5,51-5,28 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 1H), 3,91-3,10 (m, 3H), 2,55-2,37 (m, 1H), 2,29-1,76 (m, 9H); МС (m/z): 424,2 $[M+1]^+$, >99%.

Пример 18. (R)-N-метил-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (I-195).

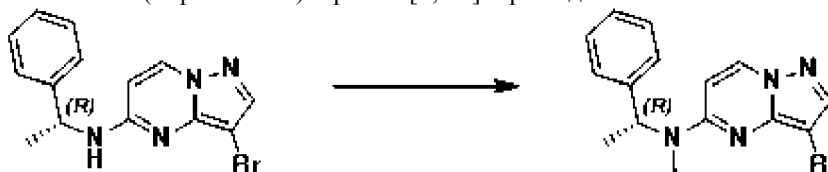


(R)-3-йод-N-(1-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин:



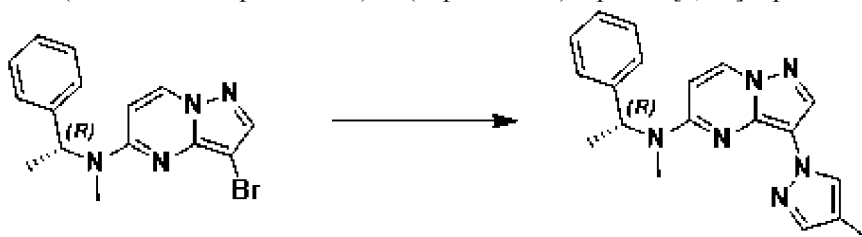
Смесь 3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (150 мг, 0,645 ммоль), (R)-1-фенэтанамин (117 мг, 0,968 ммоль) и DIPEA (0,450 мл, 2,581 ммоль) в ДМФА (3,2 мл) перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Анализ ЖХМС показывал очень чистый профиль продукта. Реакционную смесь помещали непосредственно в систему обращенно-фазовой хроматографии для очистки с использованием 0-100% MeCN в буфере форм.амм. с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

(R)-3-бром-N-метил-N-(1-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин:



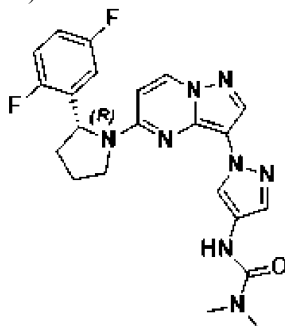
(R)-3-бром-N-(1-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (135 мг, 0,426 ммоль) растворяли в ТГФ, в который был добавлен (11 мг, 0,468 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин при к.т. и добавляли MeI (0,03 мл, 0,468 ммоль). В реакционную смесь добавляли дополнительные количества NaN (102 мг, 4,256 ммоль), затем MeI (0,78 мл, 1,234 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь помещали непосредственно в систему обращенно-фазовой хроматографии для очистки. Замораживали объединенные целевые фракции и лиофилизировали с получением желтого полутвердого вещества.

(R)-N-метил-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин:

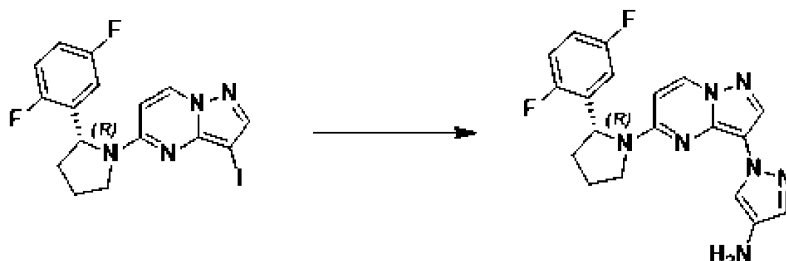


При помощи способа, описанного в примере 001, с использованием (R)-3-бром-N-метил-N-(1-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина и 4-метил-1H-пиразола получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (32 мг, 24%) после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 5H), 6,33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,08 (ушир. s, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,65 (d, J=7,0 Гц, 3H); МС (m/z): 333,2 [M+1]⁺, >99%.

Пример 19. (R)-3-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,1-диметилмочевина (I-197).

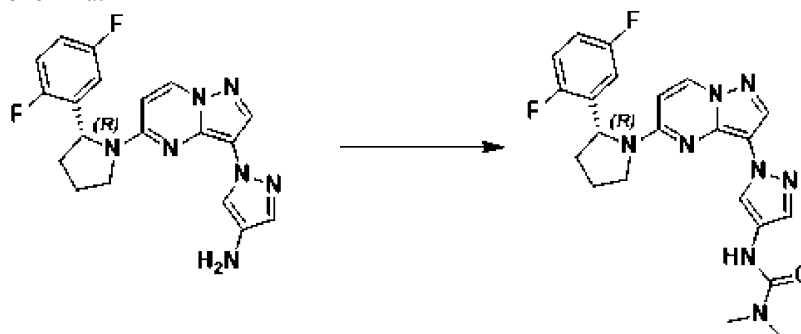


(R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиазоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиазол-4-амин:



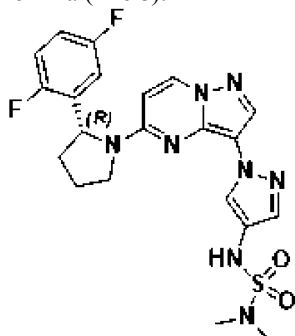
При помощи способа, описанного в примере 001, с использованием 1Н-пиазол-4-амина получали указанное в заголовке соединение в виде желтого маслянистого вещества (68 мг, 76%).

(R)-3-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиазоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиазол-4-ил)-1,1-диметилмочевина:

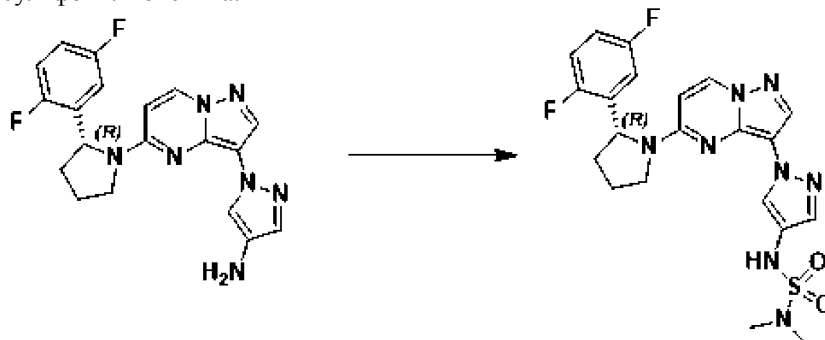


Растворяли (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиазоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиазол-4-амин (34 мг, 0,076 ммоль) и триэтиламин (0,02 мл, 0,152 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (0,8 мл) и в смесь при помощи шприца по каплям добавляли хлорангидрид диметилкарбаминовой кислоты (40 мкл, 0,455 ммоль). Перемешивали смесь при к.т. в течение 48 ч. Концентрировали всю смесь и очищали продукт путем колоночной хроматографии с использованием ацетона в гексанах с получением светлорычного твердого вещества (9 мг, 26%) после лиофилизации. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 8,15 (ушир. s, 1H), 7,76-7,61 (m, 1H), 7,14-6,78 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 5,84 (ушир. s, 1H), 5,33 (ушир. s, 1H), 4,14-3,90 (m, 2H), 3,07 (s, 6H), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,16-1,91 (m, 3H); МС (m/z): 453,3 $[\text{M}+1]^+$, >97%.

Пример 20. (R)-N-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиазоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиазол-4-ил)-1,1-диметилсульфонилмочевина (I-198).

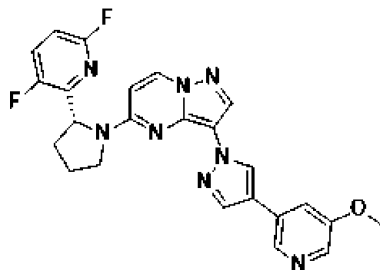


(R)-N-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиазоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиазол-4-ил)-1,1-диметилсульфонилмочевина:

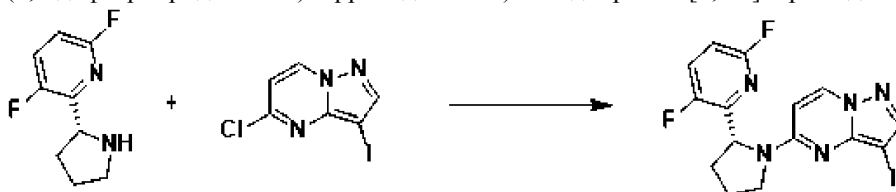


При помощи способа, описанного в примере 019, с использованием диметилсульфоилхлорида получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (26,7 мг, 68%) после лиофилизации. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,58 (ушир.с, 0,5H), 8,33-8,09 (m, 2H), 7,86 (ушир.с, 0,5H), 7,56 (s, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,99-6,86 (m, 1H), 6,84-6,73 (m, 1H), 6,39-5,64 (m, 2H), 5,62-5,13 (m, 1H), 4,16-3,60 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,60-2,42 (m, 1H), 2,20-1,99 (m, 3H); МС (m/z): 489,3 $[\text{M}+1]^+$, >97%.

Пример 21. (R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (I-206).

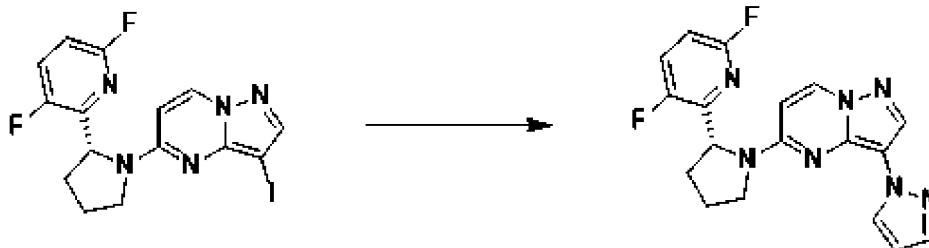


(R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин:



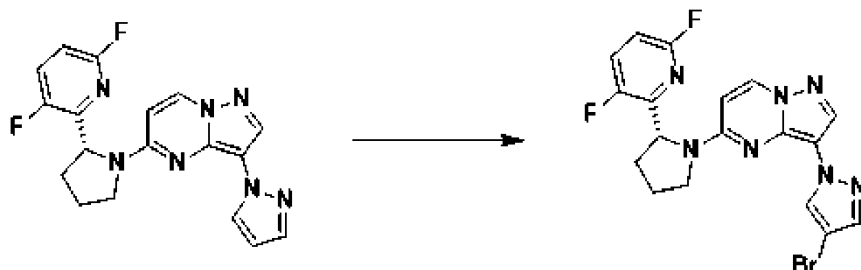
Смесь (R)-3,6-дифтор-2-(пирролидин-2-ил)пиридина (10,3 г, 0,04 моль), 5-хлор-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидина (6,8 г, 0,04 моль) и DIPEA (26 мл, 0,15 моль) в ДМФА (370 мл) перемешивали при 20°C в течение 3 дней. Медленно выливали смесь в смесь лед/вода, 1:1 (2 л), осаждалось твердое вещество. Экстрагировали водную фазу EtOAc и промывали 3× водой. Сушили органическую фазу над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Объединяли оба остатка и очищали путем нормально-фазовой хроматографии с использованием смесей ацетона в гексане с градиентом от 0 до 15% с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (11,2 г, 71%).

(R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин:



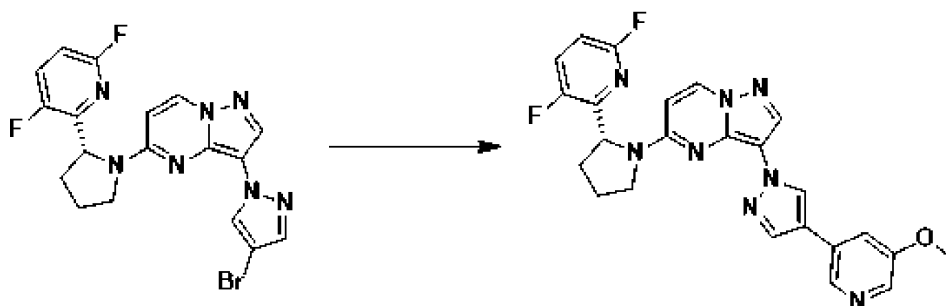
При помощи способа, описанного в примере 001, с использованием (R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидина и 1H-пиразола получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (39 мг, 45%).

(R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин:



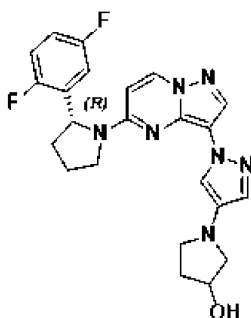
В раствор (R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (39 мг, 0,11 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли NBS (18,9 мг, 0,11 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали смесь и очищали остаток путем нормально-фазовой хроматографии с использованием смесей ацетона в гексанах с градиентом от 0 до 60% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (45 мг, 95%).

(R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин:

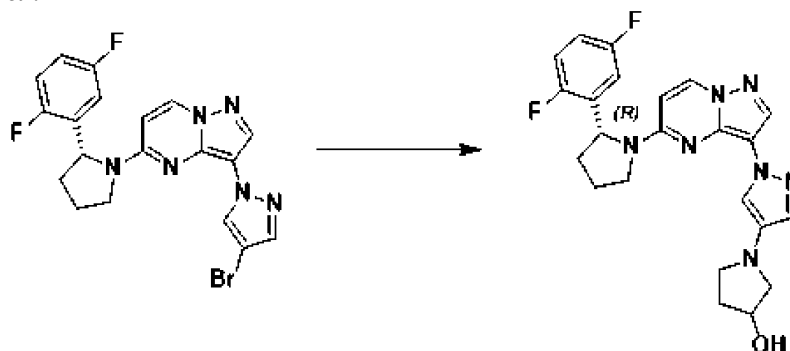


(R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (26 мг, 0,06 ммоль), Cs₂CO₃ (57 мг, 0,17 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (4,7 мг, 0,006 ммоль) и 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (21 мг, 0,09 ммоль) помещали в герметичную пробирку. Добавляли дегазированную смесь диоксан/вода (5/1) (0,7 мл) и грели реакцию смесь при 130°C в течение 2 ч. Концентрировали смесь и очищали путем нормально-фазовой хроматографии с использованием смесей ацетона в гексанах с градиентом от 0 до 100% и путем препаративной ВЭЖХ с использованием смесей MeCN в 10 mM форм.амм. с градиентом от 35 до 55% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10,8 мг, 39%) после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,29-8,17 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,71-6,62 (m, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,71 (s, 1H), 2,46 (s, 2H), 2,19-2,04 (m, 3H); МС (m/z): 475,2 [M+1]⁺, >99%.

Пример 22. 1-(1-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ол (I-208).

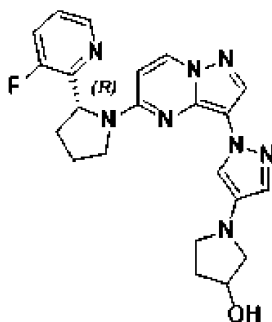


1-(1-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ол:

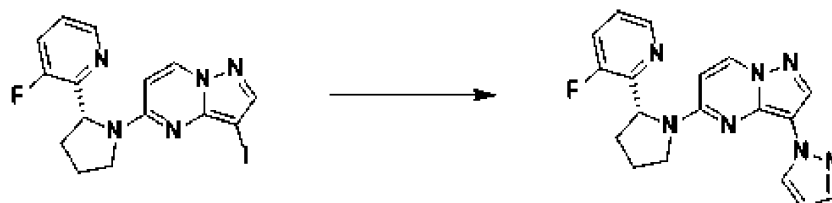


В высушенную в печи пробирку помещали CuI (5 мг, 0,027 ммоль), (R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (20 мг, 0,045 ммоль), K₃PO₄ (29 мг, 0,135 ммоль), DMPAO (8 мг, 0,040 ммоль) и пирролидин-3-ол (16 мг, 0,180 ммоль). Вакуумировали пробирку и повторно заполняли N₂ и добавляли ДМСО (1 мл). Дегазировали реакцию смесь в течение 5 мин. Перемешивали реакцию смесь при 100°C в течение 36 ч. Экстрагировали смесь AcOEt и промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. Очищали продукт путем колоночной хроматографии с использованием 0-100% ацетона в гексане. Концентрировали продукт и лиофилизовали из MeCN и воды с получением целевого соединения в виде беловатого твердого вещества (5,24 мг, 26%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,40-8,05 (m, 2H), 7,90-7,38 (m, 1H), 7,16-6,64 (m, 4H), 6,45-4,99 (m, 2H), 4,62-3,54 (m, 4H), 3,47-2,77 (m, 2H), 2,58-2,25 (m, 2H), 2,25-1,93 (m, 5H); МС (m/z): 452,2 [M+1]⁺, >99%.

Пример 23. 1-(1-(5-((R)-2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ол (I-209).

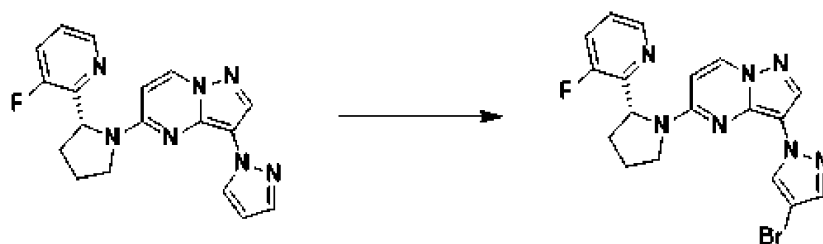


(R)-5-(2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин:



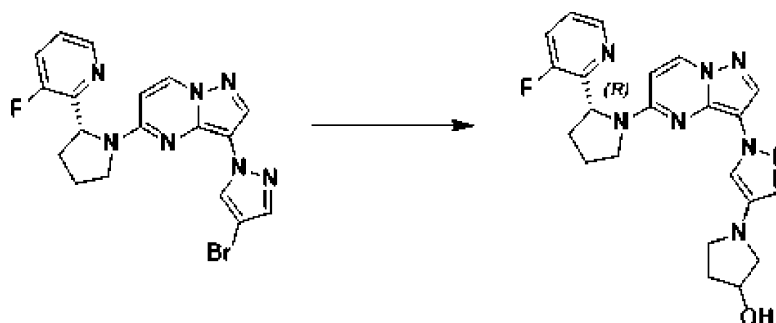
При помощи способа, описанного в примере 014, с использованием 1H-пиразола получали указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (115 мг, 54%).

(R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин:



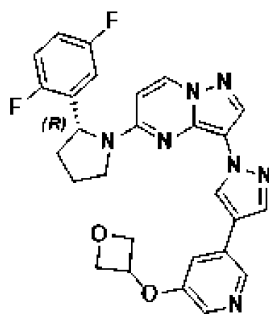
В раствор (R)-5-(2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (110 мг, 0,315 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли NBS (58 мг, 0,326 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Разбавляли реакционную смесь EtOAc, затем промывали насыщенным водным бисульфитом натрия и смесью вода/солевой раствор (1:1), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали продукт путем нормально-фазовой хроматографии с использованием 30-100% AcOEt в гексанах с получением продукта в виде беловатого твердого вещества (81 мг, 60%).

1-(1-(5-((R)-2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ол:

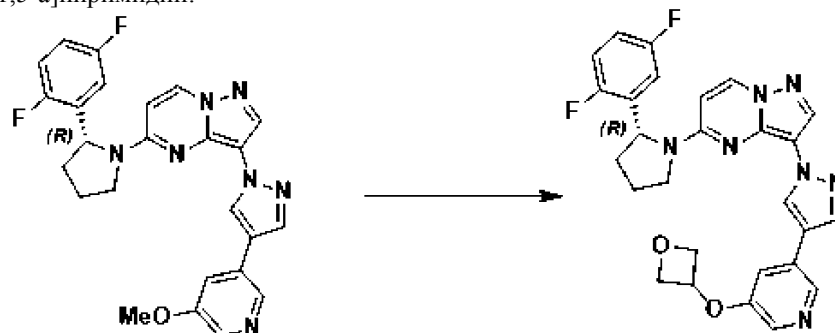


При помощи способа, описанного в примере 022, из (R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (5,4 мг, 36%) после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,38-7,93 (m, 3H), 7,63-7,27 (m, 2H), 7,23-7,07 (m, 2H), 6,37-6,15 (m, 1H), 5,88-5,56 (m, 1H), 4,63-4,52 (m, 1H), 4,15-3,57 (m, 3H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,24-3,17 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,57-2,43 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, J=6,6 Гц, 2H), 2,19-1,99 (m, 3H); МС (m/z): 435,3 [M+1]⁺, >99%.

Пример 24. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(5-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (I-214).

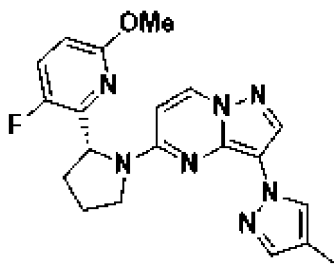


(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(5-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин:

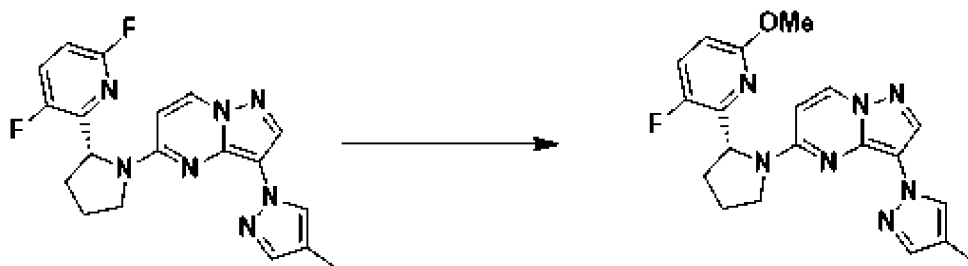


В раствор (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (10 мг, 0,021 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при -78°C добавляли 1M раствор VBr_3 в ДХМ (30 мкл, 0,030 ммоль). Нагревали смесь в течение ночи до к.т. и перемешивали 7 дней при указанной температуре до достижения 70% конверсии. Разбавляли реакционную смесь метанолом и перемешивали в течение ночи при к.т. На следующее утро концентрировали реакционную смесь и использовали остаток без дополнительной очистки. В раствор полученного выше (R)-5-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ола (9,7 мг, 0,02 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли K_2CO_3 (60 мг, 0,44 ммоль) и 3-йодоксетан (20 мкл, 0,05 ммоль). Перемешивали смесь при 150°C в течение 1 ч на масляной бане. Разбавляли смесь EtOAc и промывали 3 раза водой, сушили органическую фазу над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем нормально-фазовой флэш-хроматографии с использованием смесей ацетона в гексанах с градиентом от 10 до 100% и путем препаративной ВЭЖХ с использованием смесей MeCN в 10 mM форм.амм. с градиентом от 35 до 55% с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (1,1 мг, 10%) после лиофилизации. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,89-8,10 (m, 4H), 8,00-7,78 (m, 2H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,97-6,81 (m, 1H), 6,79-6,67 (m, 1H), 6,43-6,13 (m, 1H), 5,94-5,56 (m, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 5,05 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,88-4,81 (m, 2H), 4,08-3,61 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 1H), 2,26-2,01 (m, 3H); МС (m/z): 516,1 $[\text{M}+1]^+$, >99%.

Пример 25. (R)-5-(2-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (I-216).

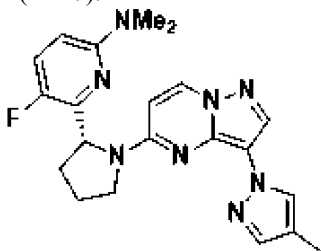


(R)-5-(2-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин:

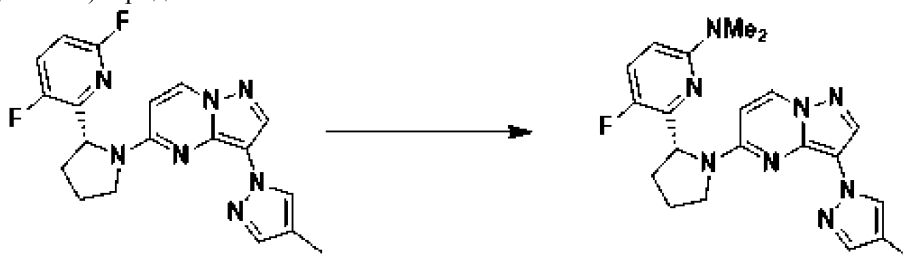


В пробирку добавляли MeOH (1 мл), в который добавляли металлический Na (8 мг). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N₂ до получения прозрачного раствора. 0,25 мл аликвоту раствора добавляли к (R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидину (16,7 мг, 0,044 ммоль) в MeOH (1 мл) и перемешивали смесь при 100°C в течение 2 дней. Концентрировали всю смесь и элюировали продукт путем нормально-фазовой флэш-хроматографии с использованием ацетона в гексане и путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 0-100% MeCN в форм.амм. Лиофилизировали продукт с получением указанного в заголовке соединения (7,28 мг, 42%) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,28-8,14 (m, 2H), 8,10-7,86 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,66-6,48 (m, 1H), 6,30-5,91 (m, 1H), 5,73-5,20 (m, 1H), 4,09-3,76 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,60-2,36 (m, 2H), 2,23-2,04 (m, 5H); МС (m/z): 394,2 [M+1]⁺, >99%.

Пример 26. (R)-5-фтор-N,N-диметил-6-(1-(3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-ил)пиридин-2-амин (I-217).

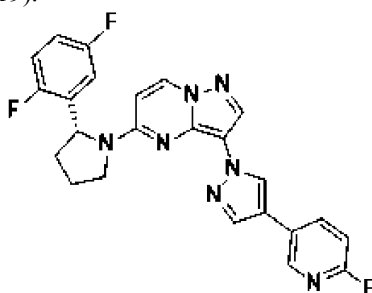


(R)-5-фтор-N,N-диметил-6-(1-(3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пирролидин-2-ил)пиридин-2-амин:



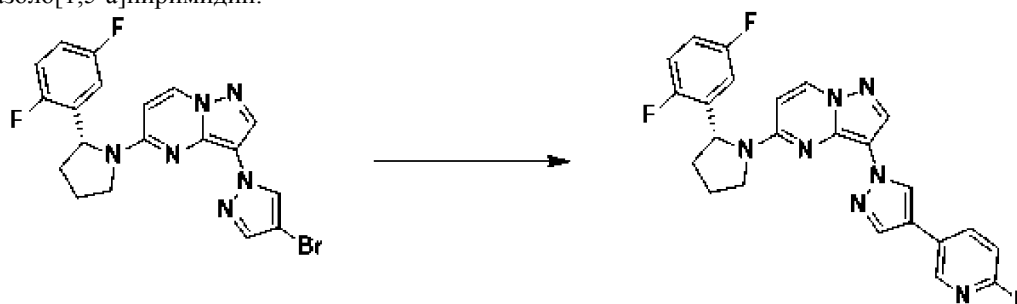
В пробирку добавляли (R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (16,7 мг, 0,044 ммоль) в ДМФА (1 мл), к которому добавляли диметиламин (2M, 0,05 мл, 0,096 ммоль). Перемешивали смесь в атмосфере N₂ при 140°C в течение ночи. Всю смесь помещали непосредственно в колонку для обращенно-фазовой хроматографии и очищали продукт с использованием 0-100% MeCN в форм.амм. Лиофилизировали продукт с получением беловатого твердого вещества (14 мг, 79%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,26-8,14 (m, 2H), 8,06-7,94 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,36-6,20 (m, 1,7H), 6,02-5,95 (m, 0,3H), 5,72-5,63 (m, 0,7H), 5,22-5,16 (m, 0,3H), 4,05-3,67 (m, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,58-2,29 (m, 2H), 2,24-2,02 (m, 5H); МС (m/z): 407,3 [M+1]⁺, >99%.

Пример 027. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (I-219).



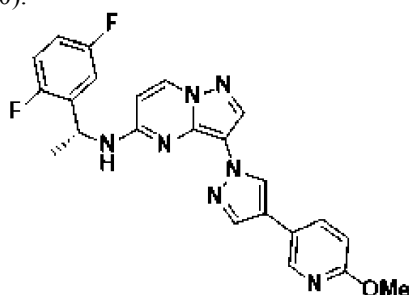
(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(6-фторпиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-

ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин:

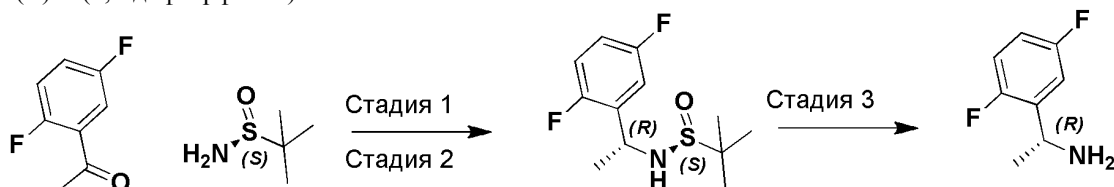


Смесь (R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (100 мг, 0,225 ммоль), (6-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (71 мг, 0,449 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (26 мг, 0,022 ммоль) и Na₂CO₃ (71 мг, 0,674 ммоль) перемешивали в атмосфере N₂ в дегазированном растворе диоксана и воды (4:1; 2 мл) при 100°C в течение 18 ч. Разбавляли смесь EtOAc, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем нормально-фазовой хроматографии с использованием смесей ацетона в гексанах с градиентом от 0 до 100%, а затем путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 0-100% MeCN в 10 mM буфере форм.амм. и лиофилизировали продукт досуха. Выделяли продукт в виде беловатого твердого вещества (57,2 мг, 55%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,91-7,71 (m, 6H), 7,16-6,67 (m, 4H), 6,44-5,82 (m, 1H), 5,75-5,13 (m, 1H), 4,15-3,60 (m, 2H), 2,60-2,42 (m, 1H), 2,21-1,98 (m, 3H); МС (m/z): 462,3 [M+1]⁺, >96%.

Пример 28. (R)-N-(1-(2,5-дифторфенил)этил)-3-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (I-220).



(R)-1-(2,5-дифторфенил)этанамин:



Стадия 1. В круглодонную колбу, содержащую 1-(2,5-дифторфенил)этанон (910 мг, 5,828 ммоль), в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли ТГФ (14 мл), затем (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1060 мг, 8,743 ммоль) и этоксид титана (1,83 мл, 8,743 ммоль). Перемешивали смесь при 70°C на масляной бане в течение 20 ч и отслеживали взаимодействие путем ТСХ и ЖХМС. Охлаждали колбу на бане с ледяной водой и добавляли насыщенный водный NH₄Cl (250 мл, образование белого осадка); разбавляли EtOAc, обрабатывали ультразвуком и удаляли твердое вещество путем фильтрования. Разбавляли фильтрат EtOAc, промывали водой и соевым раствором. Сушили органический слой над MgSO₄, фильтровали и выпаривали растворитель с получением желтого маслянистого вещества (1,45 г).

Стадия 2. (S,E)-N-(1-(2,5-дифторфенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1470 мг, 3,401 ммоль) растворяли в ТГФ (13 мл) в атмосфере азота в круглодонной колбе. Охлаждали смесь до -78°C и медленно по каплям добавляли Super-H (4,1 мл, 4,08 ммоль) (температура никогда не превышала -70°C). Перемешивали смесь при -78°C. Через 2 ч анализ ЖХМС показывал полную конверсию и наличие только 1 продукта. Гасили реакцию нас. NH₄Cl и экстрагировали смесь AcOEt. Неочищенное вещество (1,63 г) использовали в таком виде на следующей стадии. Анализ ЯМР показывал отношение диастереомеров (д.о.) 10,2:1.

Стадия 3. В раствор (S)-N-(R)-1-(2,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1638 мг, 6,268 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли HCl (6,3 мл, 25 ммоль) (4н. в диоксане). Перемешивали смесь в течение 60 мин при 0°C и концентрировали. Разделяли всю смесь в 1н. HCl и AcOEt и собирали водный слой. 3 раза экстрагировали органический слой 1M HCl. Подщелачивали объединенные водные слои NH₄OH и экстрагировали всю смесь свежим AcOEt. Сушили объединенные органические слои (MgSO₄) и концентрировали с получением (R)-1-(2,5-дифторфенил)этанамин в виде желтого маслянистого веществ-

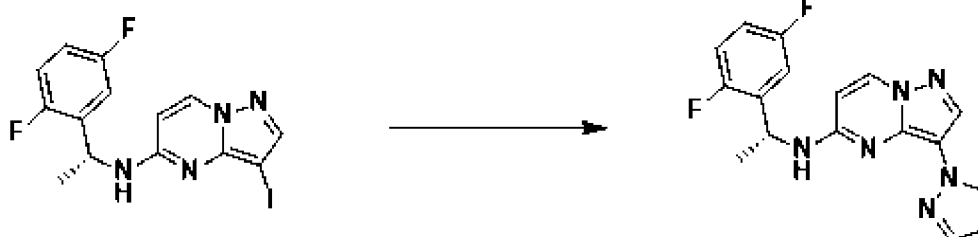
ва (990 мг, общий выход 90% за 3 стадии).

(R)-N-(1-(2,5-дифторфенил)этил)-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин:



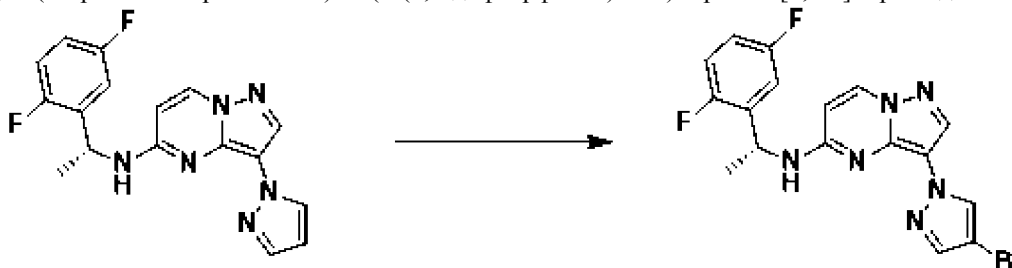
При помощи способа, описанного в примере 001, из (R)-1-(2,5-дифторфенил)этанамин и 5-хлор-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидина получали указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (713 мг, 33%).

(R)-N-(1-(2,5-дифторфенил)этил)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин:



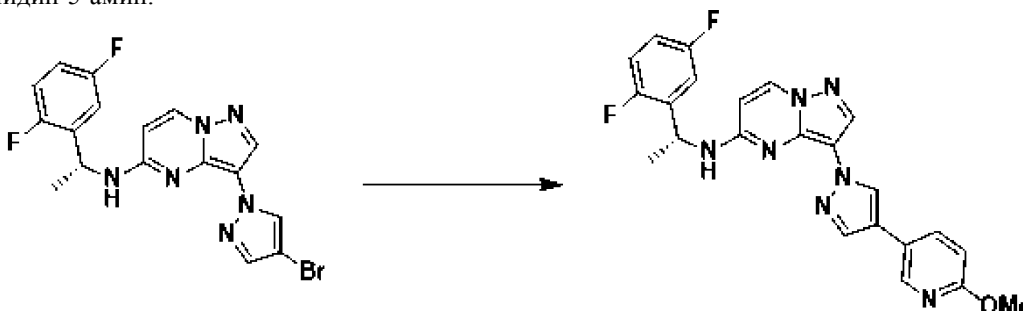
При помощи способа, описанного в примере 001, из (R)-N-(1-(2,5-дифторфенил)этил)-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина с использованием 1H-пиразола получали указанное в заголовке соединение в виде оранжевого восковидного твердого вещества (138,8 мг, 33%).

(R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-(2,5-дифторфенил)этил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин:



В раствор (R)-N-(1-(2,5-дифторфенил)этил)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (139 мг, 0,408 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли NBS (80 мг, 0,448 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ ЖХМС указывал на полную конверсию. Концентрировали смесь и очищали остаток путем нормально-фазовой хроматографии с использованием смесей ацетона в гексана с градиентом от 0 до 100% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (181 мг, 100%).

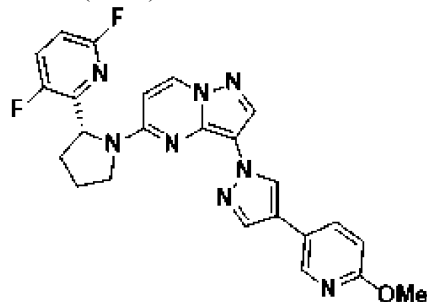
(R)-N-(1-(2,5-дифторфенил)этил)-3-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин:



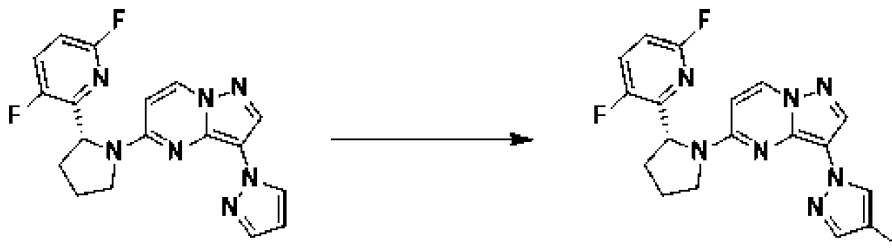
При помощи способа, описанного в примере 027, из (R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-N-(1-(2,5-дифторфенил)этил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина с использованием 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина получали указанное в заголовке соединение в виде беловатого твердого вещества (12,0 мг, 28%) после лиофилизации. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (dd, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,03 (ddd, $J=8,8, 5,8, 3,1$ Гц, 1H), 6,95 (td, $J=9,3, 4,4$ Гц, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,83 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,49-5,39 (m, 1H), 5,38-5,31 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,61 (d, $J=6,9$ Гц, 3H); МС (m/z): 448,3 $[\text{M}+1]^+$, >99%.

Пример 29. (R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-

пирозол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (I-221):

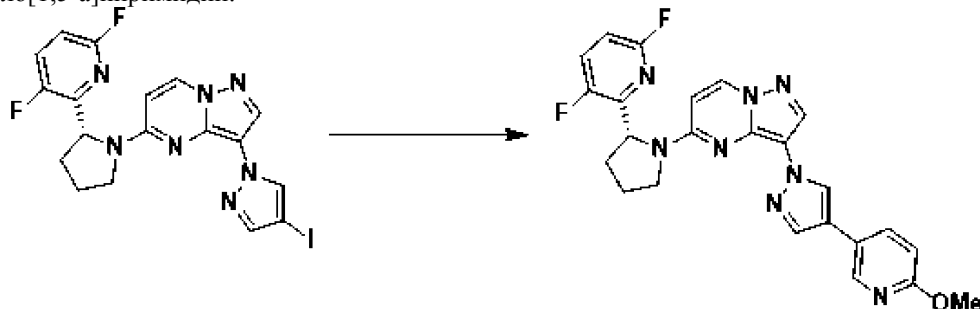


(R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-йод-1Н-пирозол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин:



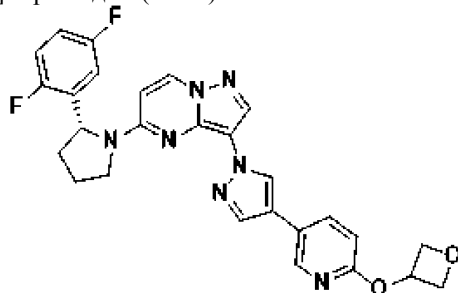
В раствор (R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(1Н-пирозол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (39 мг, 0,11 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли NIS (18,9 мг, 0,11 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение семи дней. Концентрировали смесь и очишали остаток путем нормально-фазовой хроматографии с использованием смесей ацетона в гексанах с градиентом от 10 до 60% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (157 мг, 44%).

(R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пирозол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин:

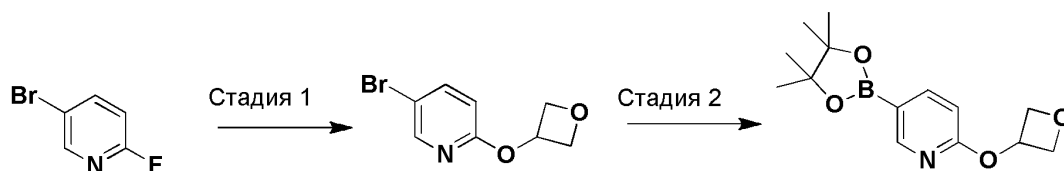


При помощи способа, описанного в примере 027, из (R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-йод-1Н-пирозол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина и 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина получали указанное в заголовке соединение в виде беловатого твердого вещества (6,68 мг, 19%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,78-8,68 (m, 1H), 8,58-8,44 (m, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 8,23-8,17 (m, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,67-6,59 (m, 1H), 5,62-5,56 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H); МС (m/z): 475,3 [M+]⁺, >99%.

Пример 30. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(6-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил)-1Н-пирозол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (I-223).



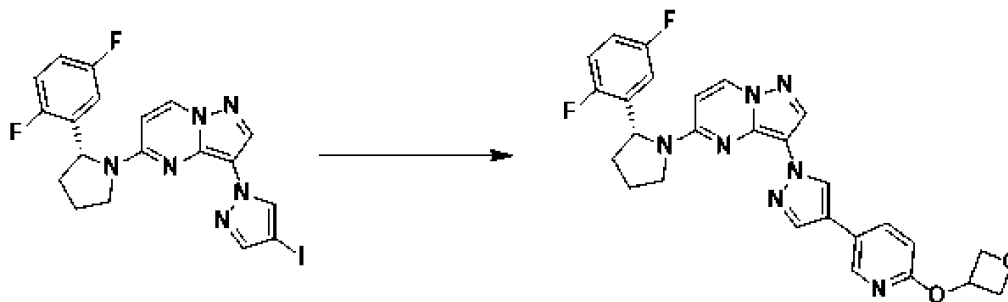
2-(оксетан-3-илокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин:



Стадия 1. К оксетан-3-олу (1,26 г, 17,046 ммоль) в ДМФА (30 мл) в атмосфере азота при 25°C по частям добавляли гидрид натрия (60%, 727 мг, 18,183 ммоль) в течение 5 мин. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч и добавляли раствор 5-бром-2-фторпиридина (2 г, 11,364 ммоль) в ДМФА (25 мл) в течение 10 мин. Грели полученную смесь при 130°C в течение 5 ч и охлаждали до 25°C, перемешивали до следующего утра. Разбавляли смесь диэтиловым эфиром и промывали водой и соевым раствором. Сушили органический слой ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением чуть больше чем 2,6 г указанного в заголовке соединения (считали за 100%) в виде желтого твердого вещества.

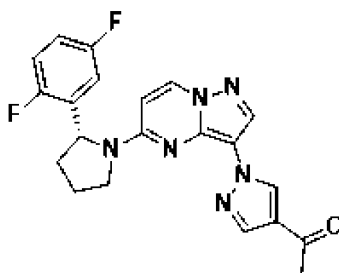
Стадия 2. В раствор 5-бром-2-(оксетан-3-илокси)пиридина (1,626 г, 7,068 ммоль) в безводном ТГФ (24 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (3,11 мл, 2,5М в ТГФ) при -78°C, перемешивали полученную смесь в течение 1 ч. Добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,8 мл, 8,835 ммоль) при -78°C и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, и продолжали перемешивать 2 ч. Гасили реакцию нас. NH_4Cl и экстрагировали смесь $AcOEt$, сушили органический слой и концентрировали с получением продукта в виде слегка желтоватого маслянистого вещества, которое использовали в таком виде.

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(6-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин:

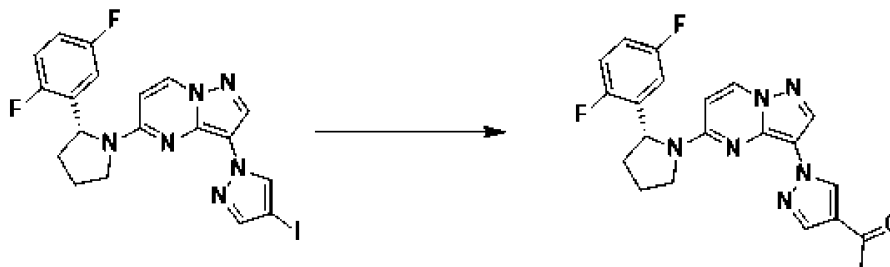


При помощи способа, описанного в примере 027, из (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина и 2-(оксетан-3-илокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (468,3 мг, 22%) после лиофилизации. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (ушир.с, 0,5H), 8,43-8,01 (m, 3,5H), 7,88-7,62 (m, 2H), 7,13-6,80 (m, 3H), 6,77-6,68 (m, 1H), 6,34 (ушир.с, 0,5H), 5,73-5,59 (m, 1,5H), 5,04 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,83-4,73 (m, 2H), 4,20-3,55 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,20-1,99 (m, 3H); МС (m/z): 516,4 $[M+1]^+$, 95%.

Пример 31. (R)-1-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)этанон (I-225):

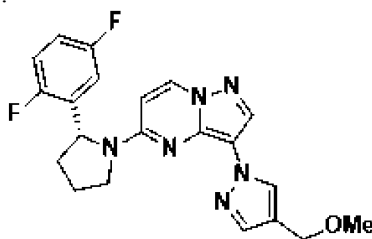


(R)-1-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)этанон:

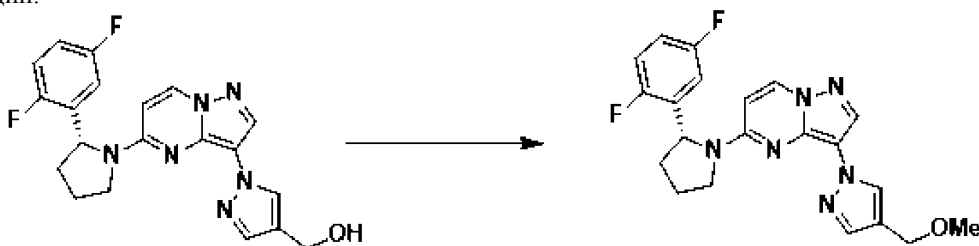


Проводили взаимодействие в смеси (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (40 мг, 0,081 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (32 мг, 0,089 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (3 мг, 0,008 ммоль) в диоксане в закрытой пробирке для микроволнового реактора при 100°C в течение 18 ч. Затем перемешивали всю смесь при к.т., после чего добавляли 2 мл 5% HCl в воде. Перемешивали смесь в течение 30 мин, анализ ЖХМС показывал наличие преимущественно целевого продукта, но также и побочных продуктов. Экстрагировали всю смесь AcOEt и обрабатывали. Очищали продукт путем нормально-фазовой хроматографии с использованием 0-100% ацетона в гексанах. Дополнительно очищали продукт путем полупрепаративной ВЭЖХ с использованием 40-60% MeCN в 10 mM буфере форм.амм. Затем лиофилизировали продукт и выделяли в виде белого твердого вещества (5,1 мг, 25%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,06-8,82 (m, 0,4H), 8,44-7,94 (m, 3,6H), 7,10 (td, J=9,2, 4,3 Гц, 1H), 7,02-6,83 (m, 1H), 6,77-6,66 (m, 1H), 6,46-6,27 (m, 0,6H), 5,98-5,81 (m, 0,4H), 5,75-5,56 (m, 0,6H), 5,31-5,12 (m, 0,4H), 4,16-3,60 (m, 2H), 2,50 (s, 4H), 2,22-2,03 (m, 3H); МС (m/z): 409,2 [M+1]⁺, >99%.

Пример 32. (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(метоксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин (I-226).



(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(метоксиметил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин:



В смесь ДМСО (316 мкл, 4,45 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли хлорангидрид шавелевой кислоты (229 мкл, 2,67 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Затем добавляли раствор (R)-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)метанола (705,5 мг, 1,78 ммоль) в 8 мл ДХМ, после чего добавляли триэтиламин (1,25 мл, 8,899 ммоль) и нагревали смесь до к.т. После перемешивания в течение 1 ч анализ ЖХМС указывал на наличие множества продуктов, но отсутствие исходного вещества. Основной побочный продукт наблюдался через 1,65 мин (m/z=411) после гашения реакции метанолом. Экстрагировали всю смесь AcOEt и промывали водой. Сушили органический слой и концентрировали. Очищали побочный продукт путем нормально-фазовой хроматографии с использованием 0-100% ацетона в гексанах и путем обращенно-фазовой хроматографии с использованием 0-100% MeCN в буфере форм.амм. с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (60,4 мг, 8%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,70 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,46-8,13 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65-7,46 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20-6,87 (m, c 2H), 6,61 (d, J=6,6 Гц, 1H), 5,50-5,25 (m, 1H), 4,49-4,19 (m, 2H), 4,01 (dt, J=11,2, 5,8 Гц, 1H), 3,80-3,59 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,14-1,81 (m, 3H); МС (m/z): 411,3 [M+1]⁺, >99%.

№ соед.	Получали, как описано в	¹ H ЯМР	Чистота (%)	МС (m/z)
I-147	Пример 1	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,74 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,62-8,17 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,39-6,89 (m, 3H), 6,64 (d, J=7,7 Гц, 0,85H), 6,06 (ушир. s, 0,15H), 5,44 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,82-3,57 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,16-1,77 (m, 3H).	97	435,2
I-148	Пример 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,75-8,46 (m, 1H), 8,28-8,10 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48-7,26 (m, 2H), 7,22-6,89 (m, 2H), 6,61 (d, J=7,4 Гц) и 6,10-5,95 (m) (1H), 5,46-5,29 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,84-3,59 (m, 1H), 2,58-2,39 (m, 1H), 2,22-2,00 (m, 5H), 1,97-1,80 (m, 1H).	100	381,2
I-149	Пример 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,77 (d, J=7,3 Гц) и 8,63-8,53 (m) (1H), 8,24 (s, 1H), 8,21-8,10 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75-7,63 и 7,52-7,39 (m, 4H), 7,33-6,92 (m, 4H), 6,66 (d, J=7,7 Гц) и 6,12-6,02 (m) (1H), 5,59 (d, J=6,5 Гц) и 5,43-5,29 (m) (1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,86-3,59 (m, 1H), 2,57-2,40 (m, 1H), 2,15-1,82 (m, 3H).	99	443,1
I-150	Пример 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,74-8,64 (m, 1H), 8,14-8,05 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,25 (m, 1H), 7,17-7,00 (m, 2H), 6,66-6,56 (m, 1H), 5,44-5,33 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,76-3,61 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 5H), 1,96 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 1H).	98	395,2
I-151	Пример 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,74 (d, J=7,6 Гц) и 8,62-8,53 (m) (1H), 8,51-8,45 (m) и 8,19 (s) (1H), 7,92 (s, 1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,38-7,28 (m, 3H), 7,22-6,94 и 6,87-6,72 (m, 3H), 6,64 (d, J=7,6 Гц) и 6,10-6,01 (m) (1H), 5,56-5,49 и 5,41-5,31 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,77-3,58 (m, 1H), 2,54-2,30 (m, 4H), 2,12-1,80 (m, 3H).	97	457,0
I-153	Пример 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,15-9,04 (m) и 8,90 (s) и 8,78 (d, J=6,7 Гц)	100	445,4

		(2H), 8,71-8,56 (m, 1H), 8,53-8,46 (m, 2H), 8,41-8,23 (m, 2H), 7,41-6,93 (m, 3H), 6,67 (d, J=8,4 Гц) и 6,13-6,05 (m) (1H), 5,62-5,52 и 5,41-5,30 (m, 1H), 4,14-3,99 (m, 1H), 3,87-3,62 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 1H), 2,12-1,83 (m, 3H).		
I-155	Пример 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,76-8,49 (m, 1H), 8,43-8,29 (m) и 7,67 (s) (1H), 8,15 (s, 1H), 7,59-7,46 (m, 1H), 7,37-6,91 (m, 3H), 6,68-6,56 и 6,10-5,96 (m, 1H), 5,47-5,30 (m, 1H), 5,01-4,82 (m, 1H), 4,53-4,32 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,81-3,62 (m, 1H), 2,55-2,41 (m, 1H), 2,17-1,82 (m, 3H).	100	397,2
I-156	Пример 1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,71 (d, J=6,3 Гц) и 8,63-8,47 (m) (1H), 8,36-8,24 (m) 7,57 (s) (1H), 8,22-8,10 (m, 1H), 7,53-7,37 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 1H), 7,22-6,91 (m, 2H), 6,68-6,53 и 6,10-5,96 (m, 1H), 5,49-5,31 (m, 1H), 4,70 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,02 (dt, J=11,3, 5,7 Гц, 1H), 3,80-3,45 (m, 3H), 2,71-2,39 (m, 3H), 2,16-1,79 (m, 3H).	100	411,1
I-158	Пример 3	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,82-8,47 (m, 1H), 8,29-8,13 (m, 1H), 8,09-7,50 (m, 4H), 7,42-6,88 (m, 3H), 6,73-6,55 и 6,19-5,94 (m, 1H), 5,67-5,26 (m, 1H), 4,12-3,97 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 3H), 3,83-3,59 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,21-1,80 (m, 3H).	100	447,2
I-159	Пример 3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,96-8,44 (m, 2H), 8,40-8,08 (m, 3H), 7,99-7,72 (m, 2H), 7,45-7,31 (m, 1H), 7,09-6,81 (m, 2H), 6,78-6,69 (m, 1H), 6,42-5,81 (m, 1H), 5,75-5,16 (m, 1H), 4,14-3,65 (m, 2H), 2,57-2,43 (m, 1H), 2,22-2,03 (m, 3H).	100	444,3
I-160	Пример 3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9,03-8,54 (m, 2H), 8,50-8,08 (m, 3H), 8,07-7,88 (m, 1H), 7,80-7,33 (m, 2H), 7,12-6,78 (m, 2H), 6,77-6,64 (m, 1H), 6,46-5,85 (m, 1H), 5,78-5,16 (m, 1H), 4,18-3,63 (m, 2H), 2,59-2,45 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 3H).	100	444,3
I-161	Пример 3	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,98	99	474,3

		(ушир.s, 0,3H), 8,80 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,63 (ушир.s, 0,7H), 8,47-8,32 (m, 2H), 8,31-8,20 (m, 3H), 7,80 (ушир.s, 0,5H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (ушир.s, 0,5H), 7,24 (ушир.s, 0,5H), 7,11-7,02 (m, 2H), 7,02-6,93 (m, 0,5H), 6,70 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,12 (ушир.s, 0,5H), 5,70-5,58 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91-3,79 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 1H).		
I-162	Пример 3	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,85-8,65 (m, 1H), 8,63-7,89 (m, 3H), 7,77-6,88 (m, 6H), 6,72-6,58 и 6,13-5,99 (m, 1H), 5,66-5,29 (m, 1H), 4,13-3,99 (m, 1H), 3,91-3,58 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,16-1,80 (m, 3H).	99	449,1
I-163	Пример 3	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,25-8,91 (m, 3H), 8,85-8,14 (m, 4H), 7,42-6,85 (m, 3H), 6,74-6,61 и 6,20-6,01 (m, 1H), 5,69-5,30 (m, 1H), 4,17-3,98 (m, 1H), 3,93-3,61 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,19-1,80 (m, 3H).	98	445,2
I-164	Пример 3	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,84-8,49 (m, 1H), 8,33-7,96 (m, 2H), 7,96-7,82 (m, 1H), 7,80-7,65 (m, 1H), 7,41-6,86 (m, 3H), 6,72-6,58 (m, 1H), 6,15-6,00 (m, 1H), 5,63-5,28 (m, 1H), 4,12-3,97 (m, 1H), 3,89-3,58 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 3H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,15-1,81 (m, 3H).	97	464,1
I-165	Пример 3	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,94-8,71 (m, 1H), 8,64-8,07 (m, 3H), 7,87-7,64 (m, 1H), 7,45-7,28 (m, 1H), 7,27-6,89 (m, 2H), 6,78-6,63 (m, 1H), 6,63-6,48 (m, 1H), 6,38-6,24 и 6,13-6,03 (m, 1H), 5,65-5,30 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 1H), 3,88-3,58 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 3H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,16-1,80 (m, 3H).	99	474,2
I-166	Пример 1	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (ушир.s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,09-6,79 (m, 2H), 6,75-6,60 (m, 1H), 6,37-5,68 (m, 1H), 5,64-5,12 (m, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,78-3,60 (m, 1H), 2,53-2,35 (m, 1H), 2,11-1,96 (m, 3H), 1,79-1,48 (m,	100	411,2

		3H).		
I-167	Пример 1	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (ушир. s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 5,96-5,82 (m, 1H), 5,50-5,36 (m, 2H), 3,94-3,68 (m, 5H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 3H).	98	411,2
I-168	Пример 1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,09-9,00 (m) и 8,77 (d, $J=7,1$ Гц) (1H), 8,64-8,55 (m) и 8,36-8,05 (m) (3H), 7,39-6,85 (m, 3H), 6,73-6,61 и 6,14-6,04 (m, 1H), 5,48-5,30 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,81-3,63 (m, 1H), 2,56-2,38 (m, 1H), 2,15-1,81 (m, 3H).	100	368,2
I-169	Пример 1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,78-8,67 и 8,59-8,50 (m, 1H), 8,37-8,28 (m) и 7,71 (s) (1H), 8,16 (s, 1H), 7,59-7,45 (m, 1H), 7,37-7,03 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,65-6,57 и 6,07-5,97 (m, 1H), 5,58-5,49 и 5,41-5,29 (m, 1H), 4,97-4,77 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,81-3,56 (m, 1H), 2,57-2,37 (m, 1H), 2,12-1,82 (m, 3H), 1,54-1,31 (m, 6H).	100	425,1
I-171	Пример 3	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 13,04-12,70 (m, 1H), 8,81-8,48 (m, 1H), 8,30-7,57 (m, 5H), 7,37-6,80 (m, 3H), 6,71-6,53 и 6,13-5,96 (m, 1H), 5,65-5,28 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,86-3,61 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,14-1,81 (m, 3H).	100	433,2
I-172	Пример 1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,77-8,66 и 8,60-8,48 (m, 1H), 8,23-8,10 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47-6,90 (m, 4H), 6,68-6,53 и 6,09-5,97 (m, 1H), 5,58-5,28 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,86-3,57 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,57-2,37 (m, 1H), 2,14-1,78 (m, 3H).	100	397,2
I-177	Пример 6	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,38-7,97 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,08 (td, $J=9,2, 4,3$ Гц, 1H), 7,01-6,81 (m, 1H), 6,74-6,66 (m, 1H), 6,42-6,19 (m, 0,5H), 5,97-5,76 (m, 0,5H), 5,71-5,50 (m, 0,5H), 5,27-5,09 (m, 0,5H), 4,13-3,54 (m, 2H), 2,58-2,34 (m, 1H), 2,15-1,83	99	471,3

		(m, 7H), 1,30-1,10 (m, 6H),		
I-188	Пример 7	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,37-8,14 (m, 2H), 7,90 (ушир.s, 1H), 7,66 (ушир.s, 1H), 7,13-7,03 (m, 1H), 6,96-6,84 (m, 1H), 6,78-6,66 (m, 1H), 6,43-6,20 (m, 1H), 6,03-5,83 (m, 1H), 5,74-5,54 (m, 1H), 5,02-4,62 (m, 4H), 4,04-3,63 (m, 2H), 2,59-2,39 (m, 1H), 2,22-2,00 (m, 3H).	100	435,3
I-189	Пример 7	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,37-8,21 (m, 2H), 8,02 (ушир.s, 1H), 7,69 (ушир.s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,06-6,68 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,40-5,84 (m, 1H), 5,73-5,13 (m, 1H), 4,00-3,66 (m, 2H), 2,57-2,44 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 3H).	100	433,3
I-190	Пример 3	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,91-8,51 (m, 1,5H), 8,39-8,12 (m, 3,5H), 7,87 (s, 1H), 7,57-7,39 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,38 (s, 0,7H), 5,96-5,84 (m, 0,3H), 5,69 (s, 0,7H), 5,28-5,14 (m, 0,3H), 4,15-3,87 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 1H).	99	462,2
I-191	Пример 3	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,11-8,80 (m, 1H), 8,75 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,49-8,06 (m, 3H), 8,01-7,85 (m, 2H), 7,12 (td, $J=9,3, 4,3$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,38 (s, 0,7H), 6,01-5,82 (m, 0,3H), 5,71 (s, 0,7H), 5,32-5,16 (m, 0,3H), 3,93 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,23-2,01 (m, 3H).	97	469,2
I-192	Пример 14	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,79-8,74 (m) и 8,70 (d, $J=7,8$ Гц) (1H), 8,53-8,47 (m) и 8,35-8,29 (m) и 8,28-8,17 (m) (3H), 8,15-8,09 (m) и 8,03 (s) (1H), 7,71-7,58 и 7,52-7,38 (m, 5H), 7,33-7,22 (m, 2H), 6,63 (d, $J=7,9$ Гц) и 6,08-6,03 (m) (1H), 5,72-5,65 и 5,55-5,48 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 2,59-2,46 (m, 1H), 2,25-1,92 (m, 3H).	100	426,1
I-193	Пример 2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,80-8,69 (m, 1H), 8,59-8,48 (m) и 8,23 (s) и 8,21 (s) (2H), 8,15-8,08 (m) и 8,04 (s)	100	444,1

		(1H), 7,71-7,55 (m, 3H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,28 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,64 (d, J=7,7 Гц) и 6,13-6,05 (m) (1H), 5,60 (d, J=6,8 Гц) и 5,49-5,41 (m) (1H), 3,98-3,82 (m, 1H), 3,74 (dd, J=16,7, 7,2 Гц, 1H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,24-1,93 (m, 3H).		
I-194	Пример 3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,06-8,96 и 8,81-8,72 (m, 1H), 8,64-8,54 и 8,48-8,24 и 8,19-8,04 (m, 5H), 7,53-7,42 (m, 1H), 7,39-7,28 (m) и 7,23-7,15 (m) и 7,08-6,94 (m) (3H), 6,66 (d, J=7,8 Гц) и 6,10-6,04 (m) (1H), 5,61-5,51 и 5,41-5,31 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,87-3,61 (m, 1H), 2,57-2,39 (m, 1H), 2,13-1,83 (m, 3H).	99	462
I-196	Пример 18	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,25 (ушир.s, 1H), 5,09 (ушир.s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,61 (d, J=6,8 Гц, 3H).	99	319,2
I-199	Пример 3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9,43 (ушир.s, 0,3H), 9,24 (s, 0,7H), 9,14 (dd, J=5,4, 1,1 Гц, 1H), 8,99 (ушир.s, 0,5H), 8,48-8,30 (m, 2H), 8,17 (ушир.s, 0,5H), 8,10-7,94 (m, 1H), 7,62-7,46 (m, 1H), 7,11 (td, J=9,2, 4,3 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,39 (s, 0,7H), 5,93 (ушир.s, 0,3H), 5,72 (s, 0,7H), 5,24 (ушир.s, 0,3H), 3,93 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,23-2,05 (m, 3H).	100	445,2
I-200	Пример 3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,68 (ушир.s, 0,5H), 8,46-8,01 (m, 3,5H), 7,90-7,59 (m, 2H), 7,12-6,84 (m, 2H), 6,82 (dd, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,34 (ушир.s, 0,6H), 5,90 (ушир.s, 0,4H), 5,65 (ушир.s, 0,6H), 5,23 (ушир.s, 0,4H), 4,15-3,60 (m, 5H), 2,50 (s, 1H), 2,22-1,96 (m, 3H).	100	474,2
I-201	Пример 3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,96-8,65 (m, 1H), 8,48-8,14 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,13-6,82 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,41-6,15 (m, 1H), 5,97-5,81 (m, 1H),	99,9	474,2

		5,76-5,53 (m, 1H), 4,09-3,61 (m, 5H), 2,51 (s, 1H), 2,18-2,03 (m, 3H).		
I-202	Пример 3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,99 (ушир.s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,83 (ушир.s, 1H), 7,19-6,61 (m, 4H), 6,31 (ушир.s, 0,4H), 5,91 (ушир.s, 0,6H), 5,62 (ушир.s, 0,4H), 5,30 (ушир.s, 0,6H), 4,20-3,62 (m, 5H), 2,53 (s, 1H), 2,17-1,99 (m, 3H).	99,8	474,2
I-203	Пример 3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9,07-8,95 (m, 0,5H), 8,84 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,40-8,08 (m, 2,5H), 7,92 (s, 1H), 7,47 (ушир.s, 0,5H), 7,16-6,88 (m, 1,5H), 6,75 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,95-5,57 (m, 3H), 5,20 (s, 1H), 4,20-3,86 (m, 2H), 3,82-3,56 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,17-2,04 (m, 2H).	100	487,2
I-204	Пример 3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9,04 (s, 0,5H), 8,45-8,08 (m, 4,5H), 7,58-7,29 (m, 1H), 7,13-6,64 (m, 3H), 6,34 (ушир.s, 1H), 6,03-5,55 (m, 1H), 5,30 (ушир.s, 1H), 4,20-3,55 (m, 5H), 2,53 (s, 1H), 2,20-1,98 (m, 3H).	100	474,2
I-205	Пример 3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9,17-8,96 (m, 0,5H), 8,58-8,14 (m, 4,5H), 8,07 (s, 1H), 7,63-7,35 (m, 1H), 7,16-6,80 (m, 2,5H), 6,74 (s, 1H), 6,37 (s, 0,5H), 5,89 (s, 0,5H), 5,80-5,60 (m, 0,5H), 5,37-5,14 (m, 1H), 3,99-3,63 (m, 2H), 2,62-2,43 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 3H).	100	462,3
I-207	Пример 21	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,65 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,33 (d, <i>J</i> =6,3 Гц, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,73 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,22-2,07 (m, 2H).	100	445,2

I-210	Пример 8	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,36-8,03 (m, 2H), 7,90-7,39 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 1H), 6,99-6,83 (m, 1H), 6,79-6,67 (m, 1H), 6,41-5,76 (m, 1H), 5,71-5,05 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,77-3,26 (m, 3H), 2,57-2,43 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,19-1,86 (m, 4H).	99	437,3
I-211	Пример 21	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25-8,15 (m, 2,7H), 8,11-7,99 (m, 0,3H), 7,85 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,11-6,96 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,71 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,11-2,01 (m, $J=7,6$ Гц, 2H).	97	457,8
I-212	Пример 7	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,30 (s, 2H), 7,92-7,48 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,94-6,81 (m, 1H), 6,77-6,69 (m, 1H), 6,68-6,60 (m, 1H), 6,41-6,00 (m, 1H), 5,85-5,47 (m, 1H), 4,48 (t, $J=9,5$ Гц, 2H), 4,04-3,62 (m, 2H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,53-2,36 (m, 1H), 2,20-1,98 (m, 3H).	97	435,2
I-213	Пример 21	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,69-8,58 (m, 2H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,32-8,17 (m, 3H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,37-6,30 (m, 1H), 5,83-5,76 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H).	100	427,2
I-215	Пример 14	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,34-8,14 (m, $J=30,5$ Гц, 3H), 7,81-7,70 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 1H), 6,38-6,29 (m, 1H), 5,76-5,66 (m, 1H), 4,06-3,92 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 2,57-2,37 (m, 2H), 2,24-2,03 (m, 2H).	99	418,2
I-218	Пример 26	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,29-7,92 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 1H), 7,22-7,09 (m, 1H), 6,29-5,91 (m, 2H), 5,64-5,10 (m, 1H), 4,39-4,20 (m, 1H), 4,04-3,61 (m, 2H), 2,84-2,70 (m, 3H), 2,53-2,28 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 2H).	99	393,3

I-222	Пример 21	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,42 (dd, <i>J</i> =2,4, 0,6 Гц, 1H), 8,32-7,95 (m, 4H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,21-6,99 (m, 2H), 6,84 (d, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,37-6,25 (m, 1H), 5,80-5,68 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,80-3,67 (m, 1H), 2,59-2,33 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 2H).	99,6	457,3
I-224	Пример 3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,83-8,48 (m, 2H), 8,38-8,04 (m, 3H), 7,92-7,72 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,97-6,81 (m, 1H), 6,78-6,68 (m, 1H), 6,42-6,26 (m, 0,7H), 5,97-5,83 (m, 0,3H), 5,72-5,54 (m, 0,7H), 5,30-5,13 (m, 0,3H), 4,08 (s, 3H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,79-3,64 (m, 1H), 2,60-2,43 (m, 1H), 2,25-1,97 (m, 3H).	100	457,3

Пример 33. Протокол исследования TrkA киназы.

TrkA киназный домен получали в SignalChem. Пептидный субстрат Ulight PolyGT и меченное европием антитело к фосфотирозину W1024 получали в Perkin Elmer. Буфер для исследования содержал 50 мМ HEPES, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ ЭГТА, 2 мМ DTT, 0,1 мг/мл БСА и 0,005% мас./об. Tween 20, pH 7,5. Буфер для разбавления фермента получали, добавляя в буфер для исследования 25% мас./об. глицерина. Буфер для разбавления антитела содержал 20 мМ Tris, 137 мМ NaCl и 0,05% мас./об. Tween 20, pH 8,0. Буферы получали при комнатной температуре. Растворы ферментов получали во льду, при этом другие растворы получали при комнатной температуре и все последующие стадии исследования проводили при комнатной температуре. Маточный раствор TrkA (0,1 мг/мл) разбавляли 156× в буфере для разбавления фермента, а затем 100× в буфере для исследования. Пять мкл/лунка раствора фермента добавляли в планшет для исследования (384-луночный черный планшет Greiner с несвязывающей поверхностью лунок), в лунки отрицательного контроля добавляли буфер, не содержащий фермент. Исследуемые соединения последовательно разбавляли в ДМСО до 300× конечной исследуемой концентрации. По одному мкл каждого разбавленного исследуемого соединения смешивали с 99 мкл буфера для исследования и АТФ (30 мкМ), и по пять мкл каждого раствора исследуемого соединения-АТФ добавляли в лунки, содержащие фермент. Лунки положительного контроля содержали фермент и субстраты, но не исследуемые соединения. После предварительной инкубации смеси фермент-исследуемое соединение в течение 15 мин во все лунки добавляли по пять мкл субстрата, разбавленного в буфере для исследования. Конечные концентрации в исследуемой смеси составляли 33 пМ TrkA, 100 нМ пептидного субстрата и 10 мкМ АТФ. После проведения взаимодействия в течение пяти минут добавляли пять мкл 80 мМ ЭДТА, еще через пять минут добавляли пять мкл 2 нМ раствора антитела. Определяли отношение сигналов флуоресценции при 665 нм и 615 нм в каждой лунке при помощи планшетного анализатора Tecan Infinite Pro F200. Для каждой лунки с исследуемым соединением вычисляли значение ингибирования в процентах (% ингиб.=100-100×(значение для исследуемого соединения-отриц. контроль)/(положит. контроль-отриц. контроль)). Значения ингибирования в процентах подставляли в четырехпараметровое логистическое уравнение для определения величины IC₅₀ для каждого исследуемого соединения.

Таблица ниже: активность соединений согласно настоящему изобретению в отношении Trk киназы в биохимическом исследовании Trk киназы. ++++ соответствует IC₅₀ менее чем примерно 10 нМ, +++ соответствует IC₅₀ от примерно 10 нМ до примерно 50 нМ, ++ соответствует IC₅₀ от примерно 50 нМ до примерно 500 нМ, и + соответствует IC₅₀ более 500 нМ.

№ соед.	TrkA WT IC ₅₀ (нМ)
I-147	++++
I-148	++++
I-149	++++
I-150	++++
I-151	++++
I-152	++++
I-153	++++
I-154	++++
I-155	++++
I-156	++++
I-157	++++
I-158	++++
I-159	++++
I-160	++++
I-161	++++
I-162	++++
I-163	++++
I-164	++++
I-165	++++
I-166	+
I-167	+
I-168	++++
I-169	++++
I-170	++++
I-171	++++
I-172	++++
I-173	++++

№ соед.	TrkA WT IC ₅₀ (нМ)
I-174	++++
I-175	++++
I-176	++++
I-177	++++
I-178	++++
I-179	++++
I-180	++++
I-181	++++
I-182	++++
I-183	++++
I-184	++++
I-185	++++
I-186	++++
I-187	++++
I-188	++++
I-189	++++
I-190	++++
I-191	++++
I-192	++++
I-193	++++
I-194	++++
I-195	++++
I-196	++++
I-197	++++
I-198	++++
I-199	++++
I-200	++++

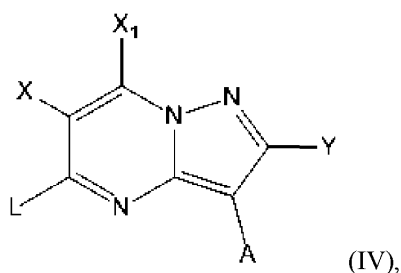
№ соед.	TrkA WT IC ₅₀ (нМ)
I-201	++++
I-202	++++
I-203	++++
I-204	++++
I-205	++++
I-206	++++
I-207	++++
I-208	++++
I-209	++++
I-210	++++
I-211	++++
I-212	++++
I-213	++++
I-214	++++
I-215	++++
I-216	++++
I-217	++++
I-218	++++
I-219	++++
I-220	++++
I-221	++++
I-222	++++
I-223	++++
I-224	++++
I-225	++++
I-226	++++

Эквиваленты.

Специалисты в данной области техники смогут распознать или выявить, не проводя излишнюю экспериментальную работу, многочисленные эквиваленты конкретных вариантов реализации, описанных в настоящем документе. Предполагается, что указанные эквиваленты включены в объем последующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IV)

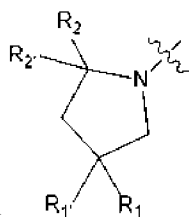


или его фармацевтически приемлемая соль, где

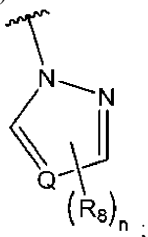
X представляет собой H;

X₁ представляет собой H или D;

Y представляет собой H или D;



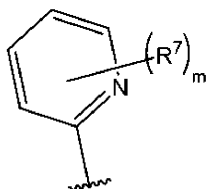
L представляет собой $\text{-NR}_5\text{-(CR}_3\text{R}_4\text{)-(C}_6\text{-C}_{10}\text{)арил}$;
 каждый R_1 и $\text{R}_{1'}$ представляет собой H;
 R_2 представляет собой $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил или 5- или 6-членный гетероарил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем арил и гетероарил необязательно замещены одним или более R_7 ;
 R_2 представляет собой H или D;
 каждый R_3 , R_4 и R_5 в каждом случае независимо представляет собой H или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил;
 каждый R_7 независимо в каждом случае представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкокси или галоген;



A представляет собой
 Q представляет собой N или CR_9 ;
 каждый из R_8 и R_9 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, циано, $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ алкил- OR^a , $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ алкил- NR^aR^b , $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ алкил- C(O)R^a , $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ алкил- $\text{P(O)R}^a\text{R}^b$, $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ алкил- S(O)R^a , $\text{NR}^c\text{C(O)R}^a$, $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^a$ или R^w ,
 или R_8 и R_9 совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенное одним или более $\text{R}^{\text{S}1}$;
 каждый R^w независимо представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил или 5-10-членный гетероарил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одним или более $\text{R}^{\text{S}2}$;
 каждый из $\text{R}^{\text{S}1}$ и $\text{R}^{\text{S}2}$ в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, циано, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил, $(\text{C}_0\text{-C}_3)$ алкил- OR^c , $(\text{C}_0\text{-C}_3)$ алкил- NR^cR^d , C(O)OR^c или $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$;
 каждый из R^a , R^b , R^c и R^d независимо представляет собой R^i , $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, включающий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, $(\text{C}_0\text{-C}_3)$ алкил- OR^e или $(\text{C}_0\text{-C}_3)$ алкил- NR^eR^h ,
 или R^a и R^b , или R^c и R^d совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S;
 каждый из R^e , R^g , R^h и R^i независимо представляет собой H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил;
 n равен 0, 1 или 2; и
 p равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_2 представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, и необязательно замещенный одним или более R_7 .

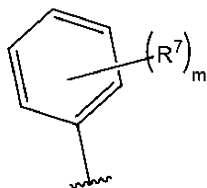
3. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R_2 представляет со-



бой R_7 и m равен 0, 1, 2, 3 или 4.

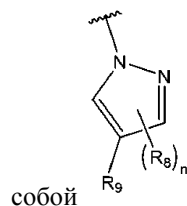
4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что m равен 0, 1 или 2.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R_2 представляет со-

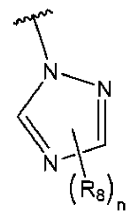


бой , и m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

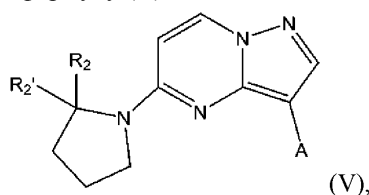
6. Соединение по п.5, отличающееся тем, что m равен 0, 1 или 2.
7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что L представляет собой $-NR_5-(CR_3R_4)-(C_6-C_{10})$ арил.
8. Соединение по п.7, отличающееся тем, что R_5 представляет собой H .
9. Соединение по п.7, отличающееся тем, что R_5 представляет собой CH_3 .
10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что A представляет



собой

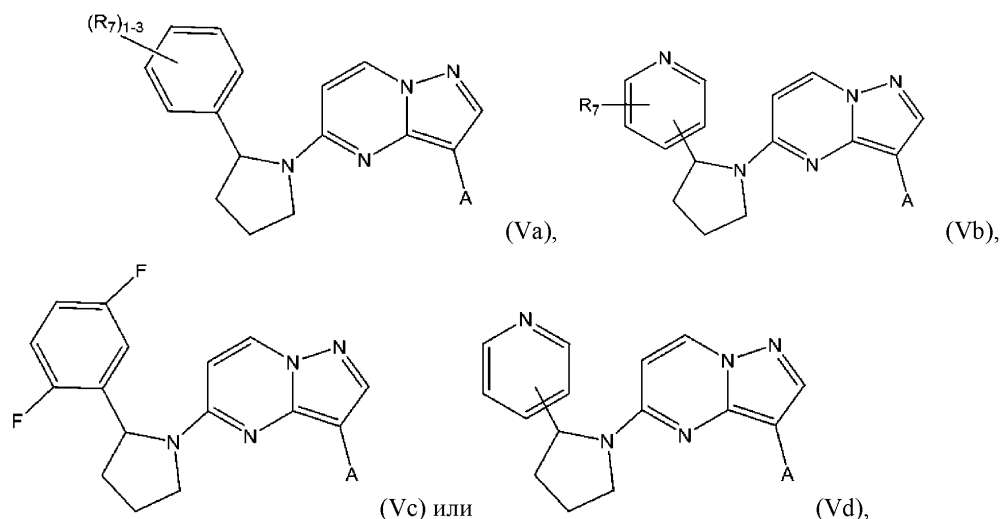


11. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что A представляет собой
12. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_9 представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил.
13. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_9 представляет собой (C_1-C_3) алкил.
14. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что каждый R_8 представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N , O и S , или 5-6-членный гетероарил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из N , O и S , каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{S2} .
15. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что каждый R_8 представляет собой (C_1-C_3) алкил.
16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что n равен 0.
17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что n равен 1.
18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что n равен 2.
19. Соединение по п.1, имеющее формулу (V)



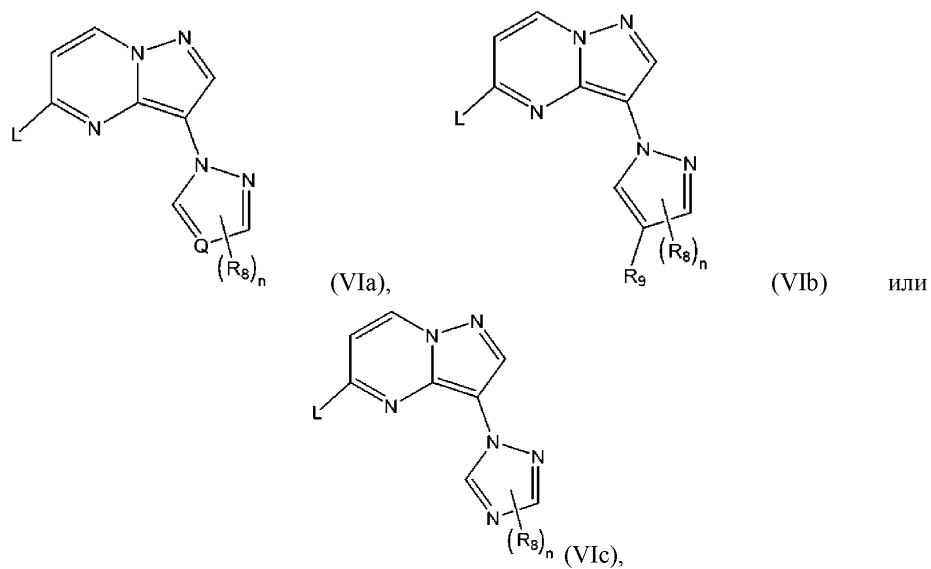
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.1, имеющее формулу (Va), (Vb), (Vc) или (Vd)



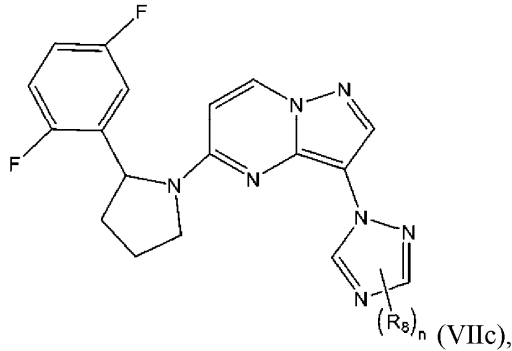
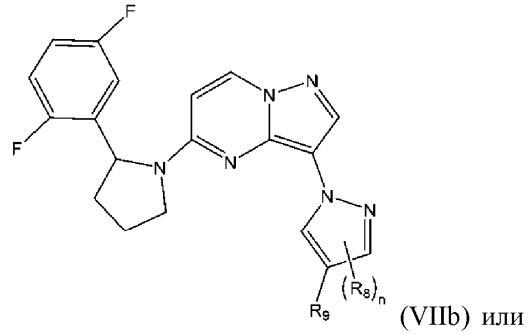
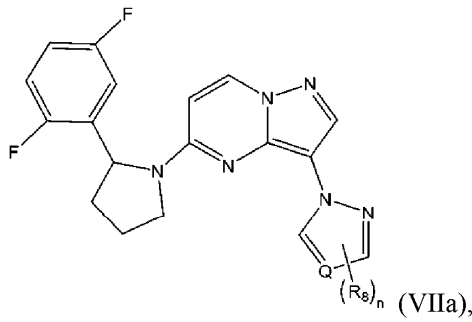
или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п. 1, имеющее формулу (VIa), формулу (VIb) или формулу (VIc)



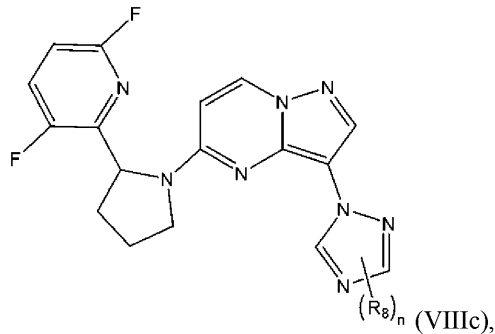
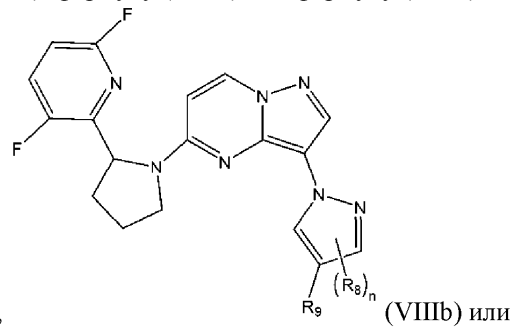
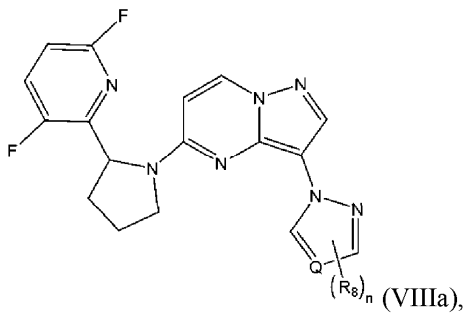
или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п. 1, имеющее формулу (VIIa), формулу (VIIb) или формулу (VIIc)



или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п. 1, имеющее формулу (VIIa), формулу (VIIb) или формулу (VIIc)



или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п. 1, выбранное из

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-147);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-148);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-149);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(3,4-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-150);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(3-метил-4-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-151);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-152);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(пиразин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-

а]пиримидина (I-153);
 (R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-
 а]пиримидина (I-154);
 (R)-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-
 ил)метанола (I-155);
 (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-
 ил)этан-1-ола (I-156);
 (R)-4-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-
 ил)-3,5-диметилизоксазола (I-157);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(1'-метил-1H,1'H-[4,4'-бипиразол]-1-
 ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-158);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-
 а]пиримидина (I-159);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-
 а]пиримидина (I-160);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-
 ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-161);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(тиофен-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-
 а]пиримидина (I-162);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(пиримидин-5-ил)-1H-пиразол-1-
 ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-163);
 (R)-5-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-
 ил)-2-метилтиазола (I-164);
 (R)-4-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-
 ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она (I-165);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(5-метокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-
 а]пиримидина (I-166);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(3-метокси-5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-
 а]пиримидина (I-167);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина
 (I-168);
 (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-
 ил)пропан-2-ола (I-169);
 (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-
 карбонитрила (I-170);
 (R)-3-(1H,1'H-[4,4'-бипиразол]-1-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-
 а]пиримидина (I-171);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-метокси-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-
 а]пиримидина (I-172);
 (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-
 карбоксамида (I-173);
 оксида (R)-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-
 пиразол-4-ил)диметилфосфина (I-174);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-1-
 ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-175);
 (R)-3-(4-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-
 а]пиримидина (I-176);
 оксида (R)-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-
 пиразол-4-ил)диэтилфосфина (I-177);
 (R)-2-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1H-пиразол-4-
 ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (I-178);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(оксетан-3-илокси)-1H-пиразол-1-
 ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-179);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-((2-метоксиэтокси)метил)-1H-пиразол-1-
 ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-180);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(метилсульфонил)-1H-пиразол-1-
 ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-181);
 (R)-5-(2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-
 а]пиримидина (I-182);
 (R)-2-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2,4,6,7-
 тетрагидропирано[4,3-с]пиразола (I-183);
 (R)-1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1,4,6,7-

тетрагидропирано[4,3-с]пиразола (I-184);

(R)-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)(морфолино)метанона (I-185);

(R)-1-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-N, N-диметилметанамина (I-186);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-187);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-188);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(фуран-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-189);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(5-фторпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-190);

(R)-5-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)никотинонитрила (I-191);

(R)-5-(2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-192);

(R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-193);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(2-фторпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-194);

(R)-N-метил-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-N-(1-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (I-195);

(R)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-N-(1-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (I-196);

(R)-3-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,1-диметилмочевины (I-197);

(R)-3-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1,1-диметилсульфонилмочевины (I-198);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(пиридазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-199);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-200);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(4-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-201);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(2-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-202);

(R)-4-(1-(5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)никотинамида (I-203);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(3-метоксипиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-204);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(3-фторпиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-205);

(R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-206);

(R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-207);

1-(1-(5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ола (I-208);

1-(1-(5-((R)-2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пирролидин-3-ола (I-209);

5-((R)-2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-210);

(R)-5-(2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-211);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(4,5-дигидрофуран-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-212);

(R)-5-(2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-213);

(R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(5-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-214);

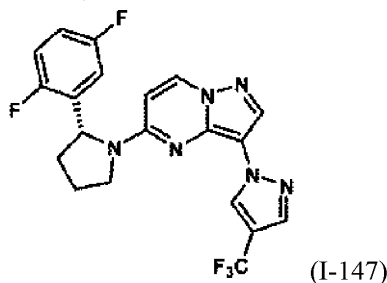
(R)-5-(2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-215);

(R)-5-(2-(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-метил-1Н-пиразол-1-

ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-216);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(6-фторпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-219);
 (R)-N-(1-(2,5-дифторфенил)этил)-3-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (I-220);
 (R)-5-(2-(3,6-дифторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-221);
 (R)-5-(2-(3-фторпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-222);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(6-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-223);
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-224);
 (R)-1-(1-(5-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-она (I-225); и
 (R)-5-(2-(2,5-дифторфенил)пирролидин-1-ил)-3-(4-(метоксиметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (I-226),

или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по п.1, представляющее собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

27. Способ ингибирования тропомиозин-рецепторной киназы (Тгк) в клетке, включающий приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-25 или его фармацевтически приемлемой солью.

28. Способ ингибирования Тгк киназы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-25 или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-25 или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение выбирают из воспалительных заболеваний, инфекций, аутоиммунных нарушений, инсульта, ишемии, сердечных нарушений, неврологических расстройств, дерматологических нарушений, фиброгенных нарушений, пролиферативных нарушений, гиперпролиферативных нарушений, нераковых гиперпролиферативных нарушений, опухолей, лейкозов, новообразований, раковых заболеваний, карцином, метаболических заболеваний, злокачественных заболеваний, рестеноза сосудов, псориаза, атопического дерматита, прурита, экземы, синдрома Горлина, синдрома Нетертона, базальноклеточной карциномы, дерматомиозита, цилиндром, атеросклероза, ревматоидного артрита, остеоартрита, сердечной недостаточности, хронической боли, нейропатической боли, сухости глаз, закрытоугольной глаукомы и открытоугольной глаукомы, где заболевание или нарушение является Тгк-зависимым.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение представляет собой рак.

31. Способ по п.30, где рак характеризуется гибридной Тгк киназой.

32. Способ по п.30, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой аденокарциному легкого, внутрпеченочную холангиокарциному, рак толстой кишки, папиллярный рак щитовидной железы, детскую глиому, саркому, глиобластому, шпидоидные новообразования, астроцитому, плоскоклеточную карциному головы и шеи, низкоклеточную глиому, высококлеточную глиому, острый миелоидный лейкоз, врожденную мезобластическую нефрому, секреторную карциному молочной железы, аналог секреторной карциномы молочной железы, рак щитовидной железы, саркому Юинга, аденокистозную карциному, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, первичную лимфому центральной нервной системы, колоректальный рак, холангиокарциному, рак поджелудочной железы, саркому мягких тканей, меланому, остеосаркому или цилиндрому.

33. Способ по п.30, где рак представляет собой секреторную карциному молочной железы.

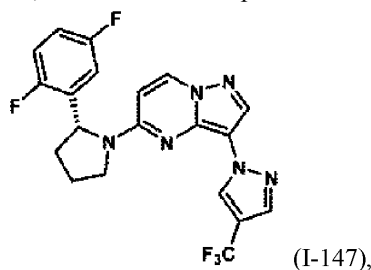
34. Способ по п.30, где рак представляет собой детскую глиому или врожденную мезобластическую нефрому.

35. Способ по п.30, где рак представляет собой рак щитовидной железы или карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта.

36. Способ по п.30, где рак представляет собой астроцитому, низкоккачественную глиому, глиобластому, первичную лимфому центральной нервной системы, аденокарциному легкого, колоректальный рак, холангиокарциному, рак поджелудочной железы, саркому мягких тканей, острый миелоидный лейкоз или меланому.

37. Способ по п.30, где рак представляет собой аденокарциному легких, внутрпеченочную холангиокарциному, рак толстой кишки, папиллярный рак щитовидной железы, детскую глиому, саркому, глиобластому, астроцитому, плоскоклеточную карциному головы и шеи, низкоккачественную глиому, высококачественную глиому, острый миелоидный лейкоз, врожденную мезобластическую нефрому, аналог секреторной карциномы молочной железы или рак щитовидной железы.

38. Способ по любому из пп.29-37, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

