



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121658** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

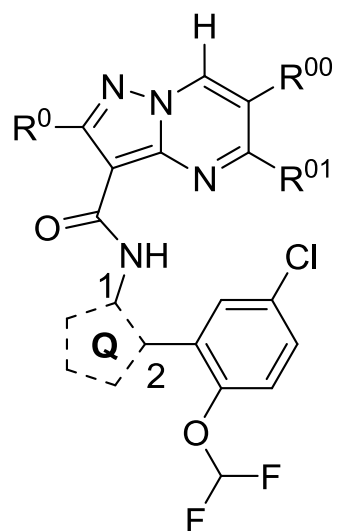
(21) Номер заявки:	а 2016 13029	(72) Винахідник(и):	Зак Марк Едвард (US), Рей Ніколас Чарльз (GB), Гудакр Саймон Чарльз (GB), Мендонка Рохан (US), Келлар Террі (US), Чен Юнь-Сін (CN), Лі Вей (CN), Юень По-вай (CN)
(22) Дата подання заявки:	22.05.2015	(73) Власник(и):	Ф. ХОФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.07.2020	(74) Представник:	Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/002,547, 62/101,234, 62/130,098, PCT/CN2015/077176	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011/003065 A2, 06.01.2011 WO 2012/129258 A1, 27.09.2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	23.05.2014, 08.01.2015, 09.03.2015, 22.04.2015		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, CN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.04.2017, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.07.2020, Бюл.№ 13		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2015/061350, 22.05.2015		

(54) СПОЛУКИ 5-ХЛОРДИФТОРМЕТОКСИФЕНІЛПІРАЗОЛОПІРИМІДИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ ЯНУС-КІНАЗИ

(57) Реферат:

В даному документі описані сполуки формули (00A) і способи застосування інгібіторів Янус-кінази.

UA 121658 C2



Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка претендує на пріоритет попередньої заявки на патент США № 62/002547, поданої 23 травня 2014; попередньої заявки на патент США № 62/101234, поданої 8 січня 2015 року; попередньої заявки на патент США № 62/130098, поданої 9 березня 2015 року; і міжнародної заявки PCT/CN2015/077176, поданої 22 квітня 2015 року, кожна з яких включено в даний документ за допомогою посилання у всій її повноті.

Область винаходу

Область винаходу відноситься до сполук формули (00A) та її підформул, які є інгібіторами Янус-кінази, такої як JAK1, а також до композицій, що містять ці сполуки, і до способів застосування, включаючи, але не обмежуючись цим, діагностику або лікування пацієнтів, які страждають від стану, що реагує на інгібування кінази JAK.

Рівень техніки

Цитокинові шляхи опосередковують широкий спектр біологічних функцій, включаючи багато аспектів запалення та імунітету. Янус-кінази (JAK), в тому числі JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2, є цитоплазматичними протеїнкіназами, які асоціюють з рецепторами цитокінів типу I і типу II і регулюють передачу цитокинових сигналів. Взаємодія цитокіну з родинними рецепторами викликає активацію рецептора, асоційованого з JAK, і це призводить до JAK-опосередкованого фосфорилування тирозину білків, перетворюють сигнал і активують транскрипцію (STAT), і, в кінцевому рахунку, до транскрипційної активації специфічних наборів генів (Schindler et al., 2007, J. Biol. Chem. 282: 20059-63). JAK1, JAK2 і TYK2 демонструють широкі патерни експресії генів, в той час як експресія JAK3 обмежується лейкоцитами. Цитокинові рецептори, як правило, функціонують як гетеродимери, і в результаті більше ніж один тип JAK-кіназ, як правило, асоційований з рецепторними комплексами цитокінів. У багатьох випадках конкретні JAK, асоційовані з різними рецепторними комплексами цитокінів, були визначені за допомогою генетичних досліджень і підтверджені іншими експериментальними даними. Ілюстративні терапевтичні переваги інгібування ферментів JAK описані, наприклад, в міжнародній заявці WO 2013/014567.

JAK1 спочатку була ідентифікована при скринінгу нових кіназ (Wilks AF, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 1603-1607). Генетичні і біохімічні дослідження показали, що JAK1 функціонально і фізично асоційована з рецепторними комплексами інтерферону типу I (наприклад, IFN альфа), інтерферону типу II (наприклад, IFN гамма) і цитокінів IL-2 і IL-6 (Kisseleva et al., 2002 Gene 285: 1-24; Levy et al., 2005, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3: 651-662; O'Shea et al., 2002 Cell, 109 (suppl.): S121-S131). Миші, нокаутні за JAK1, гинуть перинатально через дефекти в передачі сигналів через рецептор LIF (Kisseleva et al., 2002 Gene 285: 1-24; O'Shea et al., 2002 Cell, 109 (suppl.): S121-S131). Характеризація тканин, одержаних від мишей, нокаутних за JAK1, продемонструвала вирішальну роль цієї кінази в шляхах IL-10, IL-2/IL-4 і IL-6. Гуманізоване моноклональне антитіло, яке орієнтоване на шлях IL-6 (Tocilizumab), було схвалено Європейською комісією для лікування ревматоїдного артриту від помірного до тяжкого ступеня (Scheinecker et al., 2009 Nat. Rev. Drug Discov. 8: 273-274).

CD4-T-клітини відіграють важливу роль у патогенезі астми за допомогою продукції цитокінів Th2 в легенях, в тому числі IL-4, IL-9 і IL-13 (Cohn et al., 2004, Annu. Rev. Immunol. 22: 789-815). IL-4 і IL-13 індують збільшену продукцію слизу, залучення еозинофілів в легені, а також збільшену продукцію IgE (Kasai et al., 2008, Biochem. Pharmacol. 76(2):147-155). IL-9 призводить до активації огрядних клітин, що підсилює симптоми астми (Kearley et al., 2011, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 183(7):865-875). Ланцюг IL-4Rα активує JAK1 і зв'язується з IL-4 або з IL-13, об'єднуючись із загальним гамма-ланцюгом або з ланцюгом IL-13Rα1, відповідно (Pernis et al., 2002 J. Clin. Invest. 109(10):1279-1283). Загальний гамма-ланцюг може також об'єднуватися з IL-9Rα для зв'язування IL-9, і IL-9Rα також активує JAK1 (Demoulin et al., 1996, Mol. Cell Biol. 16(9): 4710-4716). У той час як загальний гама-ланцюг активує JAK3, було показано, що JAK1 домінує над JAK3, та інгібування JAK1 достатньо, щоб інактивувати передачу сигналу через загальний гамма-ланцюг незважаючи на активність JAK3 (Haan et al., 2011, Chem. Biol. 18(3):314-323). Інгібування передачі сигналу IL-4, IL-13 і IL-9 шляхом блокування шляху передачі сигналу JAK/STAT може полегшити симптоми астми в доклінічних моделях запалення легенів (Mathew et al., 2001., J. Exp. Med. 193 (9): 1087- +1096; Kudlaczet. al., 2008, Eur. J. Pharmacol. 582 (1-3): 154-161).

Біохімічні та генетичні дослідження показали зв'язок між JAK2 та родинами одноланцюгових рецепторів цитокінів (наприклад, EPO), IL-3 та інтерферону гамма (Kisseleva et al., 2002 Gene 285: 1-24; Levy et al., 2005, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3: 651-662; O'Shea et al., 2002 Cell, 109 (suppl.): S121-S131). Відповідно до цього миші, нокаутні за JAK2, вмирають від анемії (O'Shea et al., 2002

Cell, 109 (suppl.): S121-S131). Мутації в JAK2, що активують кіназу (наприклад, JAK2 V617F), асоційовані з мієлопроліферативними порушеннями у людей.

JAK3 асоціює виключно з загальним цитокіним рецепторним гамма-ланцюгом, який присутній в рецепторних комплексах цитокінів IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 і IL-21. JAK3 має вирішальне значення для розвитку і проліферації лімфоїдних клітин, і мутації в JAK3 призводять до важкого комбінованого імунodefіциту (SCID) (O'Sheaetal., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131). На підставі їх ролі в регуляції лімфоцитів JAK3 і JAK3-опосередковані шляхи були мішенню при імунodeпресивних показаннях (наприклад, при відторгненні трансплантата і ревматоїдному артриті) (O'Sheaetal., 2002 Cell, 109 (suppl.): S121-S131).

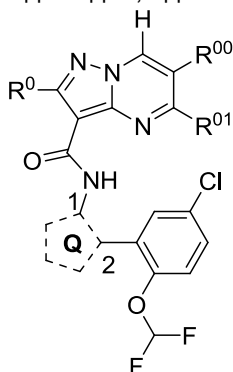
TYK2 асоціює з рецепторними комплексами цитокінів інтерферону типу I (наприклад, IFN альфа), IL-6, IL-10, IL-12 і IL-23 (Kisselevaetal., 2002, Gene 285:1-24; Watford, W.T.&O'Shea, J.J., 2006, Immunity 25:695-697). Відповідно до цього первинні клітини, одержані від TYK2-дефіцитної людини, дефектні в передачі сигналу від інтерферону типу I, IL-6, IL-10, IL-12 і IL-23. Повністю людське моноклональне антитіло, яке орієнтоване на загальну субодиницю p40 цитокінів IL-12 і IL-23 (Устекінумаб) було недавно схвалено Європейською комісією для лікування бляшкоподібного псоріазу від помірного до тяжкого ступеня (Kruegeretal., 2007, N.Engl. J. Med. 356:580-92; Reichetal., 2009, Nat. Rev. DrugDiscov. 8:355-356). Крім того, антитіло, яке орієнтоване на шляху IL-12 і IL-23, пройшло клінічні випробування для лікування хвороби Крона (Mannonetal., 2004, N.Engl. J. Med. 351: 2069-79).

У даній області існує потреба в додаткових або альтернативних підходах до лікування станів, опосередкованих JAK-кіназами, таких як ті, що описані вище.

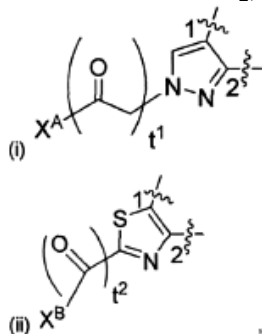
Суть винаходу

В даному документі представлені 5-хлор-2-дифторметоксифенілпіразолопіримідинові сполуки, які інгібують одну або більше ніж одну з JAK-кіназ.

Відповідно, один з аспектів даного винаходу включає сполуку формули (00A):



та її стереоізмери і солі, де: R⁰⁰ являє собою H або CH₃; R⁰¹ являє собою H або NH₂; R⁰ являє собою H або NH₂; а кільце Q являє собою (i) або (ii):



де: кожний з t¹ і t² незалежно дорівнює 0 або 1; X^A і X^B незалежно вибрані з групи, що складається з H, C₁-C₆ алкілу, C₂-C₄ алкенілу, -NR^aR^b, C₂-C₅ алкінілу, 3-6-членного циклоалкілу, 6-10-членного арилу, 3-11-членного гетероциклоалкілу, 5-6-членного гетероциклоалкенілу і 5-10-членного гетероарилу; де будь-який з X^A і X^B незалежно являє собою C₁-C₆ алкіл, C₂-C₄ алкеніл, C₂-C₅ алкініл, 3-6-членний циклоалкіл, 6-10-членний арил, 3-11-членний гетероциклоалкіл, 5-6-членний гетероциклоалкеніл і 5-10-членний гетероарил, кожний з X^A і X^B незалежно може бути заміщений Y¹, де Y¹ вибраний з наступних:

(а) C₁-C₆ алкіл, можливо, заміщений T¹, де T¹ вибраний з групи, що складається з OH, галогену, CN, іміно, 3-6-членного циклоалкілу, 3-11-членного гетероциклоалкілу, 3-11-членного гетероциклоалкенілу, 5-10-членного гетероарилу, -O-(C₁-C₆ алкілу), C(O)OH, оксетан-3-

- ілметилу, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілу})$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілу})$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілу})$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{N}(+)\text{R}^a\text{R}^b\text{R}^c$, де R^c являє собою метил, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(2\text{-оксоіндолін-1-іл})$, $-\text{OC}(\text{O})-3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл і феніл}$, де кожний алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, гетероарил і феніл в T^1 , можливо, заміщений наступними замісниками: OH , $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл}$, галоген, CN , оксо, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, феніл або $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, можливо, заміщений OH ;
- (b) $3\text{-}11\text{-членний гетероциклоалкіл}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілен})\text{-}3\text{-}11\text{-членний гетероциклоалкіл}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-}3\text{-}11\text{-членний гетероциклоалкіл}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілен})\text{C}(\text{O})\text{-}3\text{-}11\text{-членний гетероциклоалкіл}$ або $-\text{OC}(\text{O})\text{-}4\text{-}6\text{-членний гетероциклоалкіл}$; де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH , галоген, CN , $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілен})\text{-CF}_3$, оксо, $-\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілен})\text{-феніл}$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілен})\text{-феніл}$ або $-\text{C}(\text{O})\text{-}4\text{-}6\text{-членний гетероциклоалкіл}$, можливо, заміщений $-\text{NR}^a\text{R}^b$;
- (c) $\text{N}(+)(\text{AA})_3$, де кожний AA незалежно являє собою $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл}$, можливо, заміщений фенілом;
- (d) $3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл}$, можливо, заміщений OH , галогеном, NR^aR^b або CN ;
- (e) CN , галоген або оксо;
- (f) $-\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілен})\text{-феніл}$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ або $-\text{C}(\text{O})\text{-}4\text{-}6\text{-членний гетероциклоалкіл}$, можливо, заміщений $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілом})$ або $-\text{NR}^a\text{R}^b$, або $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, можливо, заміщений OH , NR^aR^b , або $3\text{-}11\text{-членний гетероциклоалкіл}$, де зазначений гетероциклоалкіл, можливо, заміщений $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілом}$;
- (g) OH , $-\text{O}\text{-феніл}$ або $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, де алкіл, можливо, заміщений OH або $-\text{NR}^a\text{R}^b$;
- (h) феніл, можливо, заміщений OH , галогеном, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілом}$, CF_3 або CN ;
- (i) $5\text{-}6\text{-членний гетероарил}$, можливо, заміщений наступними замісниками: OH , галоген, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл}$, CF_3 , CN , або $3\text{-}11\text{-членний гетероциклоалкіл}$, можливо, заміщений $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілом}$, або $3\text{-}11\text{-членним гетероциклоалкілом}$;
- (j) ізоіндолін-2-іл , можливо, заміщений галогеном;
- (k) $-\text{NR}^a\text{R}^b$ і
- (l) $-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-}3\text{-}11\text{-членний гетероциклоалкіл}$;
- де R^a і R^b незалежно вибрані з наступних:
- (a) H ,
- (b) $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл}$, можливо, заміщений наступними замісниками: OH , галоген, CN , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(3\text{-}11\text{-членний гетероциклоалкіл})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})\text{-S}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, нафтиленіл, $-\text{NR}^{\text{az}}\text{R}^{\text{bz}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{az}}\text{R}^{\text{bz}}$, оксо, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $5\text{-}6\text{-членний гетероарил}$, можливо, заміщений $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілом}$ або галогеном, або бензо[1,3]діоксол-2-іл або $3\text{-}11\text{-членний гетероциклоалкеніл}$, можливо, заміщений оксо;
- (c) $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілен})\text{-}3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл}$, де алкілен, можливо, заміщений OH , галогеном або CN ;
- (d) $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілен})\text{-феніл}$, де алкілен, можливо, заміщений галогеном, а феніл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH , галоген, CF_3 , $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$ або $-\text{O}\text{-феніл}$;
- (e) $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілен})\text{-}4\text{-}6\text{-членний гетероциклоалкіл}$, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном, оксо або $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілом}$;
- (f) $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілен})\text{-O}\text{-феніл}$, де феніл, можливо, заміщений галогеном, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілом}$ або $-\text{O}\text{-фенілом}$;
- (g) $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})\text{-}3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл}$, можливо, заміщений наступними замісниками: OH , галоген, CN або $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл}$, можливо, заміщений OH або CN ;
- (h) $\text{C}_2-\text{C}_5 \text{ алкеніл}$;
- (i) $4\text{-}6\text{-членний гетероциклоалкіл}$, можливо, заміщений галогеном,
- (j) $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілен})\text{-}3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл}$, заміщений гідроксиметилом,
- (k) феніл,
- (l) $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл}$,
- (m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$,
- (n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}(3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл})$ і
- (o) $-\text{C}(\text{O})\text{-феніл}$,
- де кожний з R^{az} і R^{bz} незалежно вибраний з наступних:
- (a) H ,
- (b) $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл}$, можливо, заміщений наступними замісниками: OH , галоген, CN , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(3\text{-}11\text{-членний гетероциклоалкіл})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})\text{-S}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, нафтиленіл, - оксо, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$, $5\text{-}6\text{-членний гетероарил}$, можливо, заміщений $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкілом}$ або галогеном, або бензо[1,3]діоксол-2-іл або $3\text{-}11\text{-членний гетероциклоалкеніл}$, можливо, заміщений оксо;

(c) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-3-6\text{-членний циклоалкіл}$, де алкілен, можливо, заміщений OH, галогеном або CN;

(d) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})\text{-феніл}$, де алкілен, можливо, заміщений галогеном, а феніл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CF_3 , C_1-C_6 алкіл, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S-(C_1-C_6)\text{-алкіл}$ або $-O\text{-феніл}$;

(e) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-4-6\text{-членний гетероциклоалкіл}$, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном, оксо або C_1-C_6 алкілом;

(f) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})\text{-O-феніл}$, де феніл, можливо, заміщений галогеном, C_1-C_6 алкілом або $-O\text{-фенілом}$;

(g) $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-3-6\text{-членний циклоалкіл}$, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN або C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений OH або CN;

(h) C_2-C_5 алкеніл;

(i) 4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном,

(j) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-3-6\text{-членний циклоалкіл}$, заміщений гідроксиметилом,

(k) феніл,

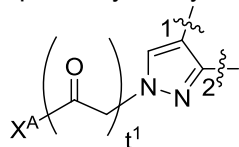
(l) $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкіл})$,

(m) $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$,

(n) $-C(O)O(3-6\text{-членний циклоалкіл})$ і

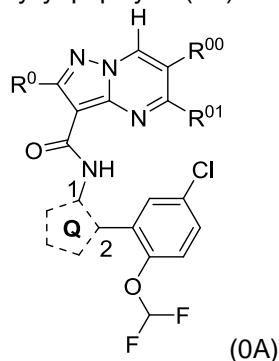
(o) $-C(O)\text{-феніл}$,

при наступних умовах: коли кожний з R^0 , R^{00} , і R^{01} являє собою H, а кільце Q являє собою

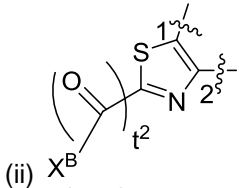
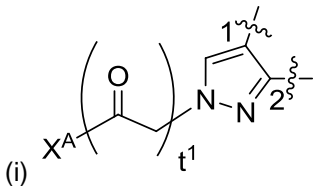


, де t^1 дорівнює 0, то X^A не є метилом, 2-метилпропан-2-олом або тетрагідропіранілом; і, в деяких втіленнях, коли кільце Q являє собою (i), а t^1 дорівнює 0, то X^A не може бути $-NR^aR^b$.

Також інший аспект даного винаходу включає сполуку формули (00A), також визначену як сполуку формули (0A):



та її стереоізмери і солі, де: R^{00} являє собою H або CH_3 ; R^{01} являє собою H або NH_2 ; R^0 являє собою H або NH_2 ; і кільце Q являє собою (i) або (ii):



де: t^1 і t^2 кожний незалежно дорівнює 0 або 1; X^A і X^B незалежно вибрані з групи, що складається з H, C_1-C_6 алкілу, C_2-C_4 алкенілу, $-NR^aR^b$, C_2-C_5 алкінілу, 3-6-членного циклоалкілу, 6-10-членного арилу, 3-11-членного гетероциклоалкілу, 5-6-членного гетероциклоалкенілу і 5-10-членного гетероарилу; де якщо будь-який з X^A і X^B незалежно являє собою C_1-C_6 алкіл, C_2-C_5 алкініл, 3-6-членний циклоалкіл, 6-10-членний арил, 3-11-членний гетероциклоалкіл, 5-6-

членний гетероциклоалкенілі і 5-10-членний гетероарил, кожний з X^A і X^B можливо, незалежно заміщений Y^1 , де Y^1 вибраний з наступних:

- (a) C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений T^1 , де T^1 вибраний з групи, що складається з OH, галогену, CN, іміно, 3-6-членного циклоалкілу, 3-11-членного гетероциклоалкілу, 3-11-членного гетероциклоалкенілу, 5-10-членного гетероарилу, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $C(O)OH$, оксетан-3-ілметилу, $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-S-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-NR^aR^b$, $-N(+)R^aR^bR^c$, де R^c являє собою метил, $-C(O)NR^aR^b$, $-(2\text{-оксоіндолін-1-іл})$, $-OC(O)$ -3-6-членний циклоалкіл і феніл, де кожний алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкенілі, гетероарил і феніл в T^1 , можливо, заміщений наступними замісниками: OH, $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, C_1 - C_6 алкіл, галоген, CN, оксо, $-NR^aR^b$, феніл або $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, можливо, заміщений OH;
- (b) 3-11-членний гетероциклоалкіл, $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -3-11-членний гетероциклоалкіл, $-C(O)$ -3-11-членний гетероциклоалкіл, $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})C(O)$ -3-11-членний гетероциклоалкіл або $-OC(O)$ -4-6-членний гетероциклоалкіл; де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, C_1 - C_6 алкіл, $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-CF_3$, оксо, $-C(O)$ - $(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -феніл, $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -феніл або $-C(O)$ -4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений $-NR^aR^b$;
- (c) $N(+)(AA)_3$, де кожний AA незалежно являє собою C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений фенілом;
- (d) 3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген або CN;
- (e) CN, галоген або оксо;
- (f) $-C(O)$ - $(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -феніл, $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-C(O)NR^aR^b$ або $-C(O)$ -4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений $-NR^aR^b$, або $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, NR^aR^b або 3-11-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл, можливо, заміщений C_1 - C_6 алкілом;
- (g) OH, $-O$ -феніл або $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, де алкіл, можливо, заміщений OH або $-NR^aR^b$;
- (h) феніл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, C_1 - C_6 алкіл, CF_3 або CN;
- (i) 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, C_1 - C_6 алкіл, CF_3 або CN;
- (j) ізоіндолін-2-іл, можливо, заміщений галогеном; і
- (k) $-NR^aR^b$,
- (l) де R^a і R^b незалежно вибрані з наступних:
 - (a) H,
 - (b) C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-C(O)O$ -3-11-членний гетероциклоалкіл, $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ -S- $(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, нафтиленіл, $-NR^{az}R^{bz}$, $-C(O)NR^{az}R^{bz}$, оксо, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений C_1 - C_6 алкілом або галогеном, або бензо[1,3]діоксол-2-іл або 3-11-членний гетероциклоалкенілі, можливо, заміщений оксо;
- (c) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -3-6-членний циклоалкіл, де алкілен, можливо, заміщений OH, галогеном або CN;
- (d) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -феніл, де алкілен, можливо, заміщений галогеном, а феніл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CF_3 , C_1 - C_6 алкіл, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ або $-O$ -феніл;
- (e) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -4-6-членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном, оксо або C_1 - C_6 алкілом;
- (f) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -O-феніл, де феніл, можливо, заміщений галогеном, C_1 - C_6 алкілом або $-O$ -фенілом;
- (g) 3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN або C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений OH;
- (h) C_2 - C_5 алкеніл;
- (i) 4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном,
- (j) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -3-6-членний циклоалкіл, заміщений гідроксиметилом,
- (k) феніл,
- (l) $-C(O)$ - $(C_1-C_6 \text{ алкіл})$,
- (m) $-C(O)O$ - $(C_1-C_6 \text{ алкіл})$,
- (n) $-C(O)O$ -3-6-членний циклоалкіл і
- (o) $-C(O)$ -феніл,
- де кожний з R^{az} і R^{bz} незалежно вибраний з наступних:
 - (a) H,

(b) C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6$ алкіл), $-C(O)O-(3-11-членний$ гетероциклоалкіл), $-C(O)O-(C_1-C_6$ алкіл)- $S-(C_1-C_6$ алкіл), $-S-(C_1-C_6$ алкіл), нафтиленіл, - оксо, $-O-(C_1-C_6$ алкіл), 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений C_1-C_6 алкілом або галогеном, або бензо[1,3]діоксол-2-іл або 3-11-членний гетероциклоалкеніл, можливо, заміщений оксо;

(c) $-(C_1-C_6$ алкілен)-3-6-членний циклоалкіл, де алкілен, можливо, заміщений OH, галогеном або CN;

(d) $-(C_1-C_6$ алкілен)-феніл, де алкілен, можливо, заміщений галогеном, а феніл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CF_3 , C_1-C_6 алкіл, $-O-(C_1-C_6$ алкіл), $-S-(C_1-C_6$ алкіл) або $-O$ -феніл;

(e) $-(C_1-C_6$ алкілен)-4-6-членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном, оксо або C_1-C_6 алкілом;

(f) $-(C_1-C_6$ алкілен)- O -феніл, де феніл, можливо, заміщений галогеном, C_1-C_6 алкілом або $-O$ -фенілом;

(g) $-(C_1-C_6$ алкіл)-3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN або C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений OH або CN;

(h) C_2-C_5 алкеніл;

(i) 4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном,

(j) $-(C_1-C_6$ алкілен)-3-6-членний циклоалкіл, заміщений гідроксиметилом,

(k) феніл,

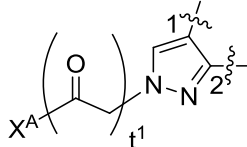
(l) $-C(O)(C_1-C_6$ алкіл),

(m) $-C(O)O(C_1-C_6$ алкіл),

(n) $-C(O)O(3-6-членний$ циклоалкіл) і

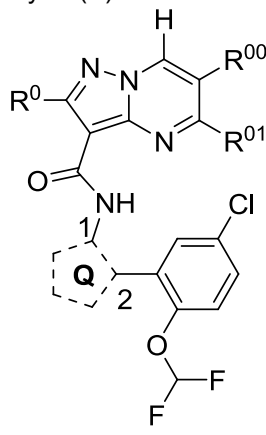
(o) $-C(O)$ -феніл,

при наступних умовах: коли кожний з R^0 , R^{00} і R^{01} являє собою H, а кільце Q являє собою



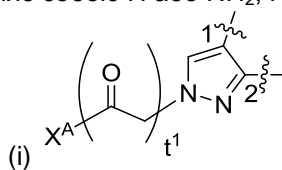
, де t^1 дорівнює 0, то X^A не є метилом, 2-метилпропан-2-олом або тетрагідропіранілом; і, в деяких втіленнях, коли кільце Q являє собою (i), і t^1 дорівнює 0, то X^A не може бути $-NR^aR^b$.

Інший аспект даного винаходу включає сполуку формули (00A), також визначену як сполуку формули (A):

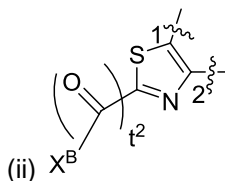


(A)

та її стереоізомери і солі, де: R^{00} являє собою H або CH_3 ; R^{01} являє собою H або NH_2 ; R^0 являє собою H або NH_2 ; і кільце Q являє собою (i) або (ii):



(i)



де: кожний з t^1 і t^2 незалежно дорівнює 0 або 1; X^A і X^B незалежно вибрані з групи, що складається з H, C_1 - C_6 алкілу, $-NR^aR^b$, C_2 - C_5 алкінілу, 3-6-членного циклоалкілу, 6-10-членного арилу, 3-11-членного гетероциклоалкілу, 5-6-членного гетероциклоалкенілу і 5-10-членного гетероарилу; де якщо будь-який з X^A і X^B незалежно являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_5 алкініл, 3-6-членний циклоалкіл, 6-10-членний арил, 3-11-членний гетероциклоалкіл, 5-6-членний гетероциклоалкеніл і 5-10-членний гетероарил, кожний з X^A і X^B , можливо, незалежно заміщений Y^1 , де Y^1 вибраний з наступних:

(a) C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений T^1 , де T^1 вибраний з групи, що складається з OH, галогену, CN, іміно, 3-6-членного циклоалкілу, $-O-(C_1-C_6)$ алкілу), $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкілу), $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілу), $-NR^aR^b$, $-N(+)(R^aR^bR^c)$, де R^c являє собою метил, $-C(O)NR^aR^b$, $-(2$ -оксоіндолін-1-іл), $-OC(O)$ -3-6-членний циклоалкіл і феніл, де кожний алкіл, циклоалкіл і феніл в T^1 , можливо, заміщений наступними замісниками: OH, C_1 - C_6 алкіл, галоген, CN, оксо, $-NR^aR^b$, феніл або $-O-(C_1-C_6)$ алкіл), можливо, заміщений OH;

(b) 3-11-членний гетероциклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкілен)-3-11-членний гетероциклоалкіл, $-C(O)$ -3-11-членний гетероциклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкілен) $C(O)$ -3-11-членний гетероциклоалкіл або $-OC(O)$ -4-6-членний гетероциклоалкіл; де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, C_1 - C_6 алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкілен)- CF_3 , оксо, $-C(O)$ - (C_1-C_6) алкіл), $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл), $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкілен)-феніл, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл), $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-(C_1-C_6)$ алкілен)-феніл або $-C(O)$ -4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений $-NR^aR^b$;

(c) $N(+)(AA)_3$, де кожний AA незалежно являє собою C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений фенілом;

(d) 3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген або CN;

(e) CN, галоген або оксо;

(f) $-C(O)$ - (C_1-C_6) алкіл), $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл), можливо, заміщений наступними замісниками: OH, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкілен)-феніл, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл), $-C(O)NR^aR^b$ або $-C(O)$ -4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений $-NR^aR^b$;

(g) OH, $-O$ -феніл або $-O-(C_1-C_6)$ алкіл), де алкіл, можливо, заміщений OH або $-NR^aR^b$;

(h) феніл, можливо, заміщений OH, галогеном, C_1 - C_6 алкілом, CF_3 або CN;

(i) 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений OH, галогеном, C_1 - C_6 алкілом, CF_3 або CN;

(j) ізоіндолін-2-іл, можливо, заміщений галогеном; і

(k) $-NR^aR^b$,

де R^a і R^b незалежно вибрані з наступних:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, нафтиленіл, $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$, оксо, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл), феніл, 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений C_1 - C_6 алкілом або галогеном, або бензо[1,3]діоксол-2-іл;

(c) $-(C_1-C_6)$ алкілен)-3-6-членний циклоалкіл, де алкілен, можливо, заміщений OH, галогеном або CN;

(d) $-(C_1-C_6)$ алкілен)-феніл, де алкілен, можливо, заміщений галогеном, а феніл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CF_3 , C_1 - C_6 алкіл, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл) або $-O$ -феніл;

(e) $-(C_1-C_6)$ алкілен)-4-6-членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном або C_1 - C_6 алкілом;

(f) $-(C_1-C_6)$ алкілен)- O -феніл, де феніл, можливо, заміщений галогеном, C_1 - C_6 алкілом або $-O$ -фенілом;

(g) 3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN або C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений OH;

(h) C_2 - C_5 алкеніл;

(i) 4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном,

(j) $-(C_1-C_6)$ алкілен)-3-6-членний циклоалкіл, заміщений гідроксиметилем,

(k) феніл,

(l) $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл),

(m) $-C(O)O(C_1-C_6)$ алкіл),

(n) $-C(O)O(3$ -6-членний циклоалкіл), і

(o) -C(O)-феніл,
де R^{az} і R^{bz} кожний незалежно вибраний з наступних:

(a) H,

(b) C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, -C(O)OH,
5 -C(O)O-(C_1-C_6 алкіл), -C(O)O-(3-11-членний гетероциклоалкіл), -C(O)O-(C_1-C_6 алкіл)-S-(C_1-C_6 алкіл), -S-(C_1-C_6 алкіл), нафтиленіл, - оксо, -O-(C_1-C_6 алкіл), 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений C_1-C_6 алкілом або галогеном, або бензо[1,3]діоксол-2-іл або 3-11-членний гетероциклоалкеніл, можливо, заміщений оксо;

(c) -(C_1-C_6 алкілен)-3-6-членний циклоалкіл, де алкілен, можливо, заміщений OH, галогеном
10 або CN;

(d) -(C_1-C_6 алкілен)-феніл, де алкілен, можливо, заміщений галогеном, а феніл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CF_3 , C_1-C_6 алкіл, -O-(C_1-C_6 алкіл), -S-(C_1-C_6 алкіл) або -O-феніл;

(e) -(C_1-C_6 алкілен)-4-6-членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном, оксо або C_1-C_6 алкілом;
15

(f) -(C_1-C_6 алкілен)-O-феніл, де феніл, можливо, заміщений галогеном, C_1-C_6 алкілом або -O-фенілом;

(g) -(C_1-C_6 алкіл)3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN або C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений OH або CN;
20

(h) C_2-C_5 алкеніл;

(i) 4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном,

(j) -(C_1-C_6 алкілен)-3-6-членний циклоалкіл, заміщений гідроксиметилом,

(k) феніл,

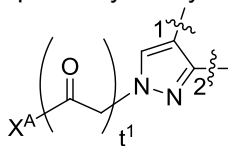
(l) -C(O)(C_1-C_6 алкіл),

(m) -C(O)O(C_1-C_6 алкіл),
25

(n) -C(O)O(3-6-членний циклоалкіл) і

(o) -C(O)-феніл,

при наступних умовах: коли кожний з R^0 , R^{00} і R^{01} являє собою H, а кільце Q являє собою



, де t^1 дорівнює 0, то X^A не є метилом, 2-метилпропан-2-олом або
30 тетрагідропіраніолом; і, в деяких втіленнях, коли кільце Q являє собою (i), і t^1 дорівнює 0, то X^A не може бути -NR^aR^b.

Також в даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції, що містять 5-хлор-2-дифторметоксифенілпіразолопіримідин, описаний в даному документі, такий як сполука формули (00A), і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або ексципієнт.

35 Даний винахід також передбачає в деяких втіленнях застосування 5-хлор-2-дифторметоксифенілпіразолопіримідинової сполуки, описаної в даному документі, такої як сполука формули (00A), в терапії, наприклад, в лікуванні запального захворювання. Також запропоновані застосування 5-хлор-2-дифторметоксифенілпіразолопіримідинової сполуки, описаної в даному документі, такої як сполука формули (00A), для виготовлення лікарського засобу для лікування запального захворювання. Також запропонований спосіб профілактики, лікування або зменшення у пацієнта тяжкості захворювання або стану, що реагує на інгібування активності Янус-кінази, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості 5-хлор-2-дифторметоксифенілпіразолопіримідинової сполуки, описаної в даному документі, такої як сполука формули (00A).

45 Опис графічних матеріалів

Попередні аспекти і багато з супутніх переваг легше буде оцінити, коли вони стануть більш зрозумілими завдяки наступному докладному опису, який слід розглядати спільно з наданими графічними матеріалами, де:

50 На фіг. представлений парний порівняльний аналіз визначених сполук згідно з даним винаходом, що містять або групу OMe (i), або групу OCHF₂ (ii) у зазначеній позиції.

Детальний опис винаходу

Визначення

Термін "галоген" або "гало" відноситься до F, Cl, Br або I. Додатково, такі терміни як "галогеналкіл" включають моногалогеналкіл і полігалогеналкіл.

55 Термін "алкіл" відноситься до насиченого одновалентного вуглеводневого радикала з лінійним або розгалуженим ланцюгом, в якому алкільний радикал, можливо, може бути

заміщеним. В одному прикладі алкільний радикал містить від одного до вісімнадцяти атомів вуглецю (C_1 - C_{18}). В других прикладах алкільний радикал являє собою C_0 - C_6 , C_0 - C_5 , C_0 - C_3 , C_1 - C_{12} , C_1 - C_{10} , C_1 - C_8 , C_1 - C_6 , C_1 - C_5 , C_1 - C_4 , C_1 - C_3 . Алкіл C_0 відноситься до зв'язку. Приклади алкільних груп включають метил (Me , $-CH_3$), етил (Et , $-CH_2CH_3$), 1-пропіл (n - Pr , n -пропіл, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропіл (i - Pr , ізопропіл, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил (n - Bu , n -бутил, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропіл (i - Bu , ізобутил, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (s - Bu , втор-бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропіл (t - Bu , трет-бутил, $-C(CH_3)_3$), 1-пентил (n -пентил, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 3-метил-1-бутил ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-1-бутил ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-гептил і 1-октил. У деяких втіленнях замісники для "можливо заміщених алкілів" включають від одного до чотирьох з наступних замісників: F , Cl , Br , I , OH , SH , CN , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , N_3 , $C(O)CH_3$, $COOH$, CO_2CH_3 , метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, циклопропіл, метокси, етокси, пропокси, оксо, трифторметил, дифторметил, сульфоніламіно, метансульфоніламіно, SO , SO_2 , феніл, піперидиніл, піперизиніл і прімідиніл, де їх алкільні, фенільні і гетероциклічні частини, можливо, можуть бути заміщені, наприклад, 1-4 замісниками, вибраними з цього ж списку.

Термін "алкеніл" відноситься до одновалентного вуглеводневого радикала з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить щонайменше один сайт ненасиченості, тобто вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок, де алкенільний радикал можливо, може бути заміщеним і включає радикали, що мають "цис-" і "транс-" орієнтацію або, як альтернативи, "E-" і "Z-" орієнтацію. В одному прикладі алкенільний радикал містить від двох до вісімнадцяти атомів вуглецю (C_2 - C_{18}). В інших прикладах алкенільний радикал являє собою C_2 - C_{12} , C_2 - C_{10} , C_2 - C_8 , C_2 - C_6 або C_2 - C_3 . Приклади включають, але не обмежуються ними, етеніл або вініл ($-CH=CH_2$), проп-1-еніл ($-CH=CHCH_3$), проп-2-еніл ($-CH_2CH=CH_2$), 2-метилпроп-1-еніл, бут-1-еніл, бут-2-еніл, бут-3-еніл, бута-1,3-дієніл, 2-метилбута-1,3-дієн, гекс-1-еніл, гекс-2-еніл, гекс-3-еніл, гекс-4-еніл і гекса-1,3-дієніл. У деяких втіленнях замісники для "можливо заміщених алкенілів" включають від 1 до 4 наступних замісників: F , Cl , Br , I , OH , SH , CN , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , N_3 , $C(O)CH_3$, $COOH$, CO_2CH_3 , метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, циклопропіл, метокси, етокси, пропокси, оксо, трифторметил, дифторметил, сульфоніламіно, метансульфоніламіно, SO , SO_2 , феніл, піперидиніл, піперизиніл і прімідиніл, де їх алкільні, фенільні і гетероциклічні частини, можливо, можуть бути заміщені, наприклад, 1-4 замісниками, вибраними з цього ж списку.

Термін "алкініл" відноситься до одновалентного вуглеводневого радикала з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить щонайменше один сайт ненасиченості, тобто вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, де алкінільний радикал, можливо, може бути заміщеним. В одному прикладі алкінільний радикал містить від двох до вісімнадцяти атомів вуглецю (C_2 - C_{18}). В других прикладах алкінільний радикал являє собою C_2 - C_{12} , C_2 - C_{10} , C_2 - C_8 , C_2 - C_6 або C_2 - C_3 . Приклади включають, але не обмежуються ними, етиніл ($-C\equiv CH$), проп-1-ініл ($-C\equiv CCH_3$), проп-2-ініл (пропаргіл, $-CH_2C\equiv CH$), бут-1-ініл, бут-2-ініл і бут-3-ініл. У деяких втіленнях замісники для "можливо заміщених алкінілів" включають від 1 до 4 наступних замісників: F , Cl , Br , I , OH , SH , CN , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , N_3 , $C(O)CH_3$, $COOH$, CO_2CH_3 , метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, циклопропіл, метокси, етокси, пропокси, оксо, трифторметил, дифторметил, сульфоніламіно, метансульфоніламіно, SO , SO_2 , феніл, піперидиніл, піперизиніл і прімідиніл, де їх алкільні, фенільні і гетероциклічні частини, можливо, можуть бути заміщені, наприклад, 1-4 замісниками, вибраними з цього ж списку.

Термін "алкілен" відноситься до насиченої вуглеводневої групи з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить два моновалентних радикальних центри, одержаних шляхом видалення двох атомів водню з одного і того ж або двох різних атомів вуглецю батьківського алкану. В одному прикладі двовалентна алкіленова група містить від двох до вісімнадцяти атомів вуглецю (C_1 - C_{18}). В других прикладах двовалентна алкіленова група являє собою C_0 - C_6 , C_0 - C_5 , C_0 - C_3 , C_1 - C_{12} , C_1 - C_{10} , C_1 - C_8 , C_1 - C_6 , C_1 - C_5 , C_1 - C_4 або C_1 - C_3 . Група C_0 -алкілен відноситься до зв'язку. Приклади алкіленових груп включають метилен ($-CH_2-$), 1,1-етил ($-CH(CH_3)-$), (1,2-етил ($-CH_2CH_2-$), 1,1-пропіл ($-CH(CH_2CH_3)-$), 2,2-пропіл ($-C(CH_3)_2-$), 1,2-пропіл ($-CH(CH_3)CH_2-$), 1,3-пропіл ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,1-диметилен-1,2-іл ($-C(CH_3)_2CH_2-$), 1,4-бутил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) і т. п.

Термін "гетероалкіл" відноситься до одновалентного вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить вказане число атомів вуглецю або, якщо це не зазначено, до 18 атомів вуглецю, і від одного до п'яти гетероатомів, вибраних з групи, що складається з O ,

N, Si і S, де атоми азоту і сірки, можливо, можуть бути окислені, а з гетероатомом азоту, можливо, може бути кватернізований. У деяких втіленнях гетероатом вибраний з O, N і S, де атоми азоту і сірки, можливо, можуть бути окислені, а з гетероатомом азоту, можливо, може бути кватернізований. Гетероатом(и) може бути поміщений в будь-яку внутрішню позицію гетероалкільної групи, в тому числі і в позицію, в якій алкільна група приєднана до іншої частини молекули (наприклад, $-O-CH_2-CH_3$). Приклади включають $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$ і $-CH_2-CH=N-OCH_3$. До двох гетероатомів можуть бути послідовними, наприклад, $-CH_2-NH-OCH_3$ і $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$. Гетероалкільні групи, можливо, можуть бути заміщені. У деяких втіленнях замісники для "можливо заміщених гетероалкілів" включають від 1 до 4 наступних замісників: F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , N_3 , $C(O)CH_3$, $COOH$, CO_2CH_3 , метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, циклопропіл, метокси, етокс, пропокс, оксо, трифторметил, дифторметил, сульфоніламіно, метансульфоніламіно, SO, SO_2 , феніл, піперидиніл, піперизиніл і піримідиніл, де їх алкільні, фенільні і гетероциклічні частини, можливо, можуть бути заміщені, наприклад, 1-4 замісниками, вибраними з цього ж списку.

"Аміно" означає первинний (тобто $-NH_2$), вторинний (тобто $-NRH$), третинний (тобто $-NRR$) і четвертинний (тобто $-N(+)RRR$) аміни, які, можливо, є заміщеними, де всі R є однаковими або різними і вибрані серед наступних замісників: алкіл, циклоалкіл, арил і гетероцикліл, де алкіл-, циклоалкіл-, арил- і гетероцикліл-групи є такими, як визначено в даному документі. Конкретними вторинними і третинними амінами є алкіламін, діалкіламін, ариламін, діариламін, аралкіламін і діаралкіламін, де алкільні і арильні частини, можливо, можуть бути заміщені. Конкретними вторинними і третинними амінами є метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, феніламін, бензиламін, диметиламін, діетиламін, дипропіламін і діізопропіламін. У деяких втіленнях кожна з R-груп четвертинного аміну незалежно может бути заміщеною алкільною групою.

"Арил" відноситься до карбоциклічної ароматичної групи, яка поєднана або не злита з однією або більш ніж однією групою, яка має визначене число атомів вуглецю або, якщо число не визначено, до 14 атомів вуглецю. Один із прикладів включає арильні групи, що мають 6-14 атомів вуглецю. Інший приклад включає арильні групи, що мають 6-10 атомів вуглецю. Приклади арильних груп включають феніл, нафтил, біфеніл, фенантренил, нафтаценіл, 1,2,3,4-тетрагідронафтаценіл, 1H-інденіл, 2,3-дигідро-1H-інденіл і т. п. (див., наприклад, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13th ed. Таблиця 7-2 [1985]). Конкретний арил являє собою феніл. Заміщений феніл або заміщений арил означає фенільну групу або арильну групу, заміщену одним, двома, трьома, чотирма або п'ятьма замісниками, наприклад, 1-2, 1-3 або 1-4 замісниками, такими як вибрані з груп, зазначених у даному документі (див. визначення "можливо, заміщений"), таких як F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , N_3 , $C(O)CH_3$, $COOH$, CO_2CH_3 , метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, циклопропіл, метокси, етокс, пропокс, оксо, трифторметил, дифторметил, сульфоніламіно, метансульфоніламіно, SO, SO_2 , феніл, піперидиніл, піперизиніл і піримідиніл, де їх алкільні, фенільні і гетероциклічні частини, можливо, можуть бути заміщені, наприклад, 1-4 замісниками, вибраними з цього ж списку. Приклади термінів "заміщений феніл" включають моно- або ди(галоген)феніл-групу, таку як 2-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 4-хлорфеніл, 2,6-дихлорфеніл, 2,5-дихлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3-хлорфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 3,4-дибромфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 2-фторфеніл, 2,4-дифторфеніл і т. п.; моно- і ди(гідрокси)феніл-групу, таку як 4-гідроксифеніл, 3-гідроксифеніл, 2,4-дигідроксифеніл, їх захищені гідрокси-похідні і т. п.; нітрофеніл-групу, таку як 3- або 4-нітрофеніл; ціанофеніл-групу, наприклад, 4-ціанофеніл; моно- і ди(алкіл)феніл-групу, таку як 4-метилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2-метилфеніл, 4-(ізопропіл)феніл, 4-етилфеніл, 3-(н-пропіл)феніл і т. п.; моно- або ди(алкокси)феніл-групу, наприклад, 3,4-диметоксифеніл, 3-метокси-4-бензилоксифеніл, 3-етоксифеніл, 4-(ізопропокси)феніл, 4-(трет-бутоксифеніл), 3-етокси-4-метоксифеніл і т. п.; 3- або 4-трифторметилфеніл; моно- і дикарбоксифеніл або (захищену карбокси)феніл-групу, таку як 4-карбоксифеніл, моно- і ди(гідроксиметил)феніл або (захищений гідроксиметил)феніл, такий як 3-(захищений гідроксиметил)феніл або 3,4-ди(гідроксиметил)феніл; моно- і ди(амінометил)феніл або (захищений амінометил)феніл, такий як 2-(амінометил)феніл або 2,4-(захищений амінометил)феніл; або моно- і ди(N-(метилсульфоніламіно))феніл, такий як 3-(N-метилсульфоніламіно))феніл. Також термін "заміщений феніл" представляє двозаміщені феніл-групи, де замісники розрізняються, наприклад, 3-метил-4-гідроксифеніл, 3-хлор-4-гідроксифеніл, 2-метокси-4-бромфеніл, 4-етил-2-гідроксифеніл, 3-гідрокси-4-нітрофеніл, 2-гідрокси-4-хлорфеніл, 2-хлор-5-дифторметокси і т. п., а також тризаміщені феніл-групи, де замісники розрізняються, наприклад 3-метокси-4-бензилокси-6-метилсульфоніламіно, 3-метокси-4-бензилокси-6-фенілсульфоніламіно, і тетразаміщені феніл-групи, де замісники розрізняються, такі як 3-метокси-4-бензилокси-5-

метил-6-феніл сульфоніламіно. У деяких втіленнях замісник арилу, такого як феніл, містить амід. Наприклад, замісник арилу (наприклад, фенілу) може являти собою $-(CH_2)_{0-4}CONR'R''$, де кожний з R' і R'' незалежно відноситься до груп, що включає, наприклад, водень; незаміщений C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$; незаміщений C_1-C_6 гетероалкіл; C_1-C_6 гетероалкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$; незаміщений C_6-C_{10} арил; C_6-C_{10} арил, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси або $NR'R''$; незаміщений 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S); і 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S), заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$; або R' і R'' можуть об'єднуватися з атомом азоту, формуючи 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце, де атом кільця, можливо, заміщений N, O або S, і де кільце, можливо, заміщено галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$.

"Циклоалкіл" відноситься до неароматичної, насиченої або частково ненасиченої, вуглеводневої кільцевої групи, де циклоалкільна група, можливо, може бути заміщена незалежно одним або більше ніж одним замісником, описаним в даному документі. В одному прикладі циклоалкільна група містить від 3 до 12 атомів вуглецю (C_3-C_{12}). В інших прикладах циклоалкіл являє собою C_3-C_8 , C_3-C_{10} або C_5-C_{10} . В інших прикладах циклоалкільна група, в вигляді моноциклу, являє собою C_3-C_8 , C_3-C_6 або C_5-C_6 . В іншому прикладі циклоалкільна група, у вигляді біциклу, являє собою C_7-C_{12} . В іншому прикладі циклоалкільна група, у вигляді спіро-системи, являє собою C_5-C_{12} . Приклади моноциклічних циклоалкілів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, пердейтеріоциклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл, 1-циклогекс-3-еніл, циклогексادیеніл, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил, циклоундецил і циклододецил. Ілюстративні розташування біциклічних циклоалкілів, що мають від 7 до 12 кільцевих атомів, включають, але не обмежуються ними, [4,4]-, [4,5]-, [5,5]-, [5,6]- або [6,6]-кільцеві системи. Ілюстративні місточкові біциклічні циклоалкіли включають, але не обмежуються ними, біцикло[2,2,1]гептан, біцикло[2,2,2]октан і біцикло[3,2,2]нонан. Приклади спіроциклоалкілів включають спіро[2,2]пентан, спіро[2,3]гексан, спіро[2,4]гептан, спіро[2,5]октан і спіро[4,5]декан. У деяких втіленнях замісники для "можливо заміщених циклоалкілів" включають від 1 до 4 наступних замісників: F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , N_3 , $C(O)CH_3$, $COOH$, CO_2CH_3 , метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, циклопропіл, метокси, етокси, пропокси, оксо, трифторметил, дифторметил, сульфоніламіно, метансульфоніламіно, SO, SO_2 , феніл, піперидиніл, піперизиніл і піримідиніл, де алкіл, арил та їх гетероциклічні частини, можливо, можуть бути заміщені, наприклад, 1-4 замісниками, вибраними з цього ж списку. В деяких втіленнях замісник циклоалкілу містить амід. Наприклад, замісник циклоалкілу може бути $-(CH_2)_{0-4}CONR'R''$, де кожний з R' і R'' незалежно відноситься до груп, включаючи, наприклад, водень; незаміщений C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$; незаміщений C_1-C_6 гетероалкіл; C_1-C_6 гетероалкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$; незаміщений C_6-C_{10} арил; C_6-C_{10} арил, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси або $NR'R''$; незаміщений 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S); і 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S), заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$; або R' і R'' можуть об'єднуватися з атомом азоту, формуючи 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце, де кільцевий атом, можливо, заміщений N, O або S, і де кільце, можливо, заміщено галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$.

"Гуанідин" або "гуанідиніл" означає групу $-NH-C(NH)-NHR$, в якій R являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, арил або гетероцикліл, де алкіл-, циклоалкіл-, арил- і гетероцикліл-групи є такими, як визначено в даному документі. Конкретний гуанідин являє собою групу $-NH-C(NH)-NH_2$.

Терміни "гетероциклічна група", "гетероциклічний", "гетероцикл", "гетероцикліл" або "гетероцикл" використовуються як взаємозамінні і відносяться до будь-якої з моно-, бі-,

трициклічних або спіро, насичених або ненасичених, ароматичних (гетероарил) або неароматичних (наприклад, гетероциклоалкіл), кільцевих систем, що мають від 3 до 20 кільцевих атомів, де кільцеві атоми являють собою вуглець, і щонайменше один атом в кільці або кільцевій системі являє собою гетероатом, вибраний з азоту, сірки або кисню. Якщо який-

5 небудь кільцевий атом циклічної системи являє собою гетероатом, то система являє собою гетероцикл незалежно від точки приєднання циклічної системи до іншої частини молекули. В одному прикладі гетероцикліл включає 3-11 кільцевих атома ("члена") і включає моноцикли, біцикло, трицикли і спірокільцеві системи, де кільцеві атоми являють собою вуглець, де

10 щонайменше один атом в кільці або кільцевій системі являє собою гетероатом, вибраний з азоту, сірки або кисню. В одному прикладі гетероцикліл включає від 1 до 4 гетероатомів. В іншому прикладі гетероцикліл включає 3-7-членні моноцикли, що мають 1-2, 1-3 або 1-4 гетероатоми, вибрані з азоту, сірки або кисню. В іншому прикладі гетероцикліл включає 4-6-членні моноцикли, що мають 1-2, 1-3 або 1-4 гетероатома, вибраних з азоту, сірки або кисню. В іншому прикладі гетероцикліл

15 включає 3-членні моноцикли. В іншому прикладі гетероцикліл включає 4-членні моноцикли. В іншому прикладі гетероцикліл включає 5-6-членні моноцикли, наприклад, 5-6-члений гетероарил. В іншому прикладі гетероцикліл включає 3-11-членні гетероциклоалкіли, такі як 4-11-членні гетероциклоалкіли. У деяких втіленнях гетероциклоалкіл включає щонайменше один азот. В одному прикладі гетероцикліл-група включає від 0 до 3 подвійних зв'язків. Будь-який

20 гетероатом азоту або сірки, можливо, може бути окислений (наприклад, NO, SO, SO₂), і будь-який гетероатом азоту можливо, може бути кватернізований (наприклад, [NR₄]⁺Cl⁻, [NR₄]⁺OH⁻). Прикладами гетероциклів є оксираніл, азиридиніл, тііраніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, 1,2-дитіетаніл, 1,3-дитіетаніл, піролідиніл, дигідро-1H-піроліл, дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, дигідротієніл, тетрагідротієніл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл, морфолініл, тіоморфолініл, 1,1-діоксо-тіоморфолініл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, гексагідротіопіраніл, гексагідропіримідиніл, оксазинаніл, тіазинаніл, тіоксаніл, гомопіперазиніл, гомопіперидиніл, азепаніл, оксепаніл, тіепаніл, оксазепініл, охазепаніл, діазепаніл, 1,4-діазепаніл, діазепініл, тіазепініл, тіазепаніл, тетрагідротіопіраніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, ізотіазолідиніл, 1,1-діоксоізотіазолідиноніл, оксазолідиноніл, імідазолідиноніл,

30 4,5,6,7-тетрагідро[2H]індазоліл, тетрагідробензоімідазоліл, 4,5,6,7-тетрагідробензо[d]імідазоліл, 1,6-дигідроімідазол[4,5-d]піроло[2,3-b]піридиніл, тіазиніл, оксазиніл, тіадіазиніл, оксадіазиніл, дитіазиніл, діоксазиніл, оксатіазиніл, тіатриазиніл, оксатриазиніл, дитіадіазиніл, імідазолініл, дигідропіримідил, тетрагідропіримідил, 1-піролініл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, тіапіраніл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, піразолідиніл, дитіаніл, дитіоланіл,

35 піримідиноніл, піримідиндіоніл, піримідин-2,4-діоніл, піперазиноніл, піперазиндіоніл, піразолідинілімідазолініл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексаніл, 3,6-діазабіцикло[3,1,1]гептаніл, 6-азабіцикло[3,1,1]гептаніл, 3-азабіцикло[3,1,1]гептаніл, 3-азабіцикло[4,1,0]гептаніл, азабіцикло[2,2,2]гексаніл, 2-азабіцикло[3,2,1]октаніл, 8-азабіцикло[3,2,1]октаніл, 2-азабіцикло[2,2,2]октаніл, 8-азабіцикло[2,2,2]октаніл, 7-оксабіцикло[2,2,1]гептан,

40 азаспіро[3,5]нонаніл, азаспіро[2,5]октаніл, азаспіро[4,5]деканіл, 1-азаспіро[4,5]декан-2-оніл, азаспіро[5,5]ундеканіл, тетрагідроіндоліл, октагідроіндоліл, тетрагідроізоіндоліл, тетрагідроіндазоліл, 1,1-діоксогексагідротіопіраніл. Прикладами 5-членних гетероциклів, що містять атом сірки або кисню і від одного до трьох атомів азоту, є тіазоліл, включаючи тіазол-2-іл і тіазол-2-іл-N-оксид, тіадіазоліл, включаючи 1,3,4-тіадіазол-5-іл і 1,2,4-тіадіазол-5-іл, оксазоліл, наприклад оксазол-2-іл, і оксадіазоліл, такий як 1,3,4-оксадіазол-5-іл і 1,2,4-оксадіазол-5-іл. Приклади 5-членних кільцевих гетероциклів, що містять від 2 до 4 атомів азоту, включають імідазоліл, такий як імідазол-2-іл; триазоліл, такий як 1,3,4-триазол-5-іл; 1,2,3-триазол-5-іл, 1,2,4-триазол-5-іл, і тетразоліл, такий як 1H-тетразол-5-іл. Прикладами бензо-

50 злитих 5-членних гетероциклів є бензоксазол-2-іл, бензтіазол-2-іл і бензімідазол-2-іл. Приклади 6-членних гетероциклів містять від одного до трьох атомів азоту і, можливо, атом сірки або кисню, наприклад піридил, такий як пірид-2-іл, пірид-3-іл і пірид-4-іл; піримідил, такий як піримід-2-іл і піримід-4-іл; триазиніл, такий як 1,3,4-триазин-2-іл і 1,3,5-триазин-4-іл; піридазиніл, зокрема, піридазин-3-іл і піразиніл. Піридин-N-оксиди і піридазин-N-оксиди і піридил-, піримід-2-іл-, піримід-4-іл-, піридазиніл- і 1,3,4-триазин-2-іл-групи є іншими прикладами гетероциклічних

55 груп. Гетероцикли, можливо, можуть бути заміщені. Наприклад, замісники для "можливо заміщених гетероциклів" включають від 1 до 4 наступних замісників: F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NO₂, N₃, C(O)CH₃, COOH, CO₂CH₃, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, циклопропіл, метокси, етокси, пропокси, оксо, трифторметил, дифторметил, сульфоніламіно, метансульфоніламіно, SO, SO₂, феніл, піперидиніл, піперизиніл і піримідиніл,

60 де алкіл, арил та їх гетероциклічні частини, можливо, можуть бути заміщені, наприклад, 1-4

замісниками, вибраними з цього ж списку. В деяких втіленнях замісник гетероциклічної групи, такий як гетероарил або гетероциклоалкіл, містить амід. Наприклад, гетероциклічний (наприклад, гетероарил або гетероциклоалкіл) замісник може являти собою $-(CH_2)_{0-4}CONR'R''$, де кожний з R' і R'' незалежно відноситься до групи, включаючи, наприклад, водень; незаміщений C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$; незаміщений C_1-C_6 гетероалкіл; C_1-C_6 гетероалкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$; незаміщений C_6-C_{10} арил; C_6-C_{10} арил, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси або $NR'R''$; незаміщений 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S); і 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S), заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$; або R' і R'' можуть об'єднуватися з атомом азоту, формуючи 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце, де атом кільця, можливо, заміщений N, O або S, і де кільце, можливо, заміщено галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$.

"Гетероарил" відноситься до будь-якої моно-, бі- або трициклічної кільцевої системи, де щонайменше одне кільце являє собою 5- або 6-членне ароматичне кільце, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних серед азоту, кисню і сірки, і в ілюстративному втіленні де щонайменше один з гетероатомів являє собою азот. Див., наприклад, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J.A., ed.) 13th ed. таблиця 7-2 [1985]. В дане визначення включені будь-які біциклічні групи, де будь-яке із зазначених вище гетероарильних кілець злито з арильним кільцем, де арильне кільце або гетероарильне кільце приєднано до іншої частини молекули. В одному втіленні гетероарил включає 5-6-членні моноциклічні ароматичні групи, де один і більше ніж один з кільцевих атомів являє собою азот, сірку або кисень. Приклади гетероарильних груп включають тієніл, фурил, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізохазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, тіатриазоліл, оксатриазоліл, піридил, піримідил, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, тетразиніл, тетразолол[1,5-b]піридазиніл, імідазол[1,2-a]піримідиніл і пуриніл, а також бензо-злиті похідні, наприклад бензоксазоліл, бензофурил, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, бензоімідазоліл та індоліл. Гетероарильні групи, можливо, можуть бути заміщені. У деяких втіленнях замісники для "можливо заміщених гетероарилів" включають від 1 до 4 наступних замісників: F, Cl, Br, I, OH, SH, CN, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , N_3 , $C(O)CH_3$, $COOH$, CO_2CH_3 , метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, циклопропіл, метокси, етокси, пропокси, трифторметил, дифторметил, сульфоніламіно, метансульфоніламіно, SO, SO_2 , феніл, піперидиніл, піперизиніл і піримідиніл, де їх алкільні, фенільні і гетероциклічні частини, можливо, можуть бути заміщені, наприклад, 1-4 замісниками, вибраними з цього ж списку. В деяких втіленнях замісник гетероарилу містить амід. Наприклад, гетероарильний замісник може бути $-(CH_2)_{0-4}CONR'R''$, де кожний з R' і R'' незалежно відноситься до групи, включаючи, наприклад, водень; незаміщений C_1-C_6 алкіл; C_1-C_6 алкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$; незаміщений C_1-C_6 гетероалкіл; C_1-C_6 гетероалкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$; незаміщений C_6-C_{10} арил; C_6-C_{10} арил, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, або $NR'R''$; незаміщений 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S); і 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S), заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$; або R' і R'' можуть об'єднуватися з атомом азоту, формуючи 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце, де атом кільця, можливо, заміщений N, O або S, і де кільце, можливо, заміщено галогеном, OH, CN, незаміщеним C_1-C_6 алкілом, незаміщеним C_1-C_6 алкокси, оксо або $NR'R''$.

У конкретному втіленні гетероцикліл-група приєднана на атомі вуглецю гетероцикліл-групи. Як приклад, зв'язані з вуглецем гетероцикліл-групи включають розташування зв'язків в позиції 2, 3, 4, 5 або 6 піридинового кільця, позиції 3, 4, 5 або 6 піридазинового кільця, позиції 2, 4, 5 або 6 піримідинового кільця, позиції 2, 3, 5 або 6 піразинового кільця, позиції 2, 3, 4 або 5 фуранового, тетрагідрофуранового, тіофуранового, тіофенового, пірольного або тетрагідропірольного кільця, позиції 2, 4 або 5 оксазольного, імідазольного або тіазольного кільця, позиції 3, 4 або 5

ізоксазольного, піразольного або ізотіазольного кільця, позиції 2 або 3 азиридинового кільця, позиції 2, 3 або 4 азетидинового кільця, позиції 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 хінолінового кільця або позиції 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ізохінолінового кільця.

У деяких втіленнях гетероцикл-група є N-приєднаною. Як приклад, зв'язані з азотом гетероциклільні або гетероарильні групи включають перебудови зв'язків в позиції 1 азиридину, азетидину, піролу, піролідину, 2-піроліну, 3-піроліну, імідазолу, імідазолідину, 2-імідазоліну, 3-імідазоліну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1H-індазолу, в позиції 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, в позиції 4 морфоліну і в позиції 9 карбазолу або β-карболіну.

Термін "алкокси" відноситься до моновалентного радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, представленого формулою -OR, в якій R являє собою алкіл, як він визначений в даному документі. Алкокси-групи включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, моно-, ди- і трифторметокси і циклопропокси.

Термін "ацил" означає замісник, який містить карбоніл, представлений формулою -C(O)-R, в якій R являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, арил або гетероцикліл, де алкіл, циклоалкіл, арил і гетероцикліл є такими, як визначено в даному документі. Ацильні групи включають алканойл (наприклад, ацетил), ароїл (наприклад, бензоїл) і гетероаройл (наприклад, піридиноїл).

"Можливо, заміщений" означає, якщо інше не зазначено, що група може бути незаміщеною або може бути заміщена одним і більш ніж одним (наприклад, 0, 1, 2, 3, 4 або 5 або більше, або в будь-якому діапазоні, що одержується в даному документі) із замісників, перелічених для цієї групи, де зазначені замісники можуть бути однаковими або різними. В одному втіленні можливо заміщена група має 1 замісник. В іншому втіленні можливо заміщена група має 2 замісники. В іншому втіленні можливо заміщена група має 3 замісники. В іншому втіленні можливо заміщена група має 4 замісники. В іншому втіленні можливо заміщена група має 5 замісників.

Можливі замісники для алкільних радикалів, поодиночці або як частини інших замісників (наприклад, алкокси), а також алкіленіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероциклоалкіл і циклоалкіл, також поодиночці або як частини інших замісників, можуть бути безліччю груп, таких як описані в даному документі, а також можуть бути вибрані з групи, що включає галоген; оксо; CN; NO; N₃; -OR'; перфтор-C₁-C₄ алкокси; незаміщений C₃-C₇ циклоалкіл; C₃-C₇ циклоалкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C₁-C₆ алкілом, незаміщеним C₁-C₆ алкокси, оксо або NR'R''; незаміщений C₆-C₁₀ арил (наприклад, феніл); C₆-C₁₀ арил, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C₁-C₆ алкілом, незаміщеним C₁-C₆ алкокси або NR'R''; незаміщений 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S); 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S), заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C₁-C₆ алкілом, незаміщеним C₁-C₆ алкокси, оксо або NR'R''; -NR'R''; -SR'; -SiR'R''R'''; -OC(O)R'; -C(O)R'; -CO₂R'; -CONR'R''; -OC(O)NR'R''; -NR''C(O)R'; -NR'''C(O)NR'R''; -NR''C(O)₂R'; -S(O)₂R'; -S(O)₂NR'R''; -NR'S(O)₂R''; -NR'''S(O)₂NR'R''; амідиніл; гуанідиніл; -(CH₂)₁₋₄-OR'; -(CH₂)₁₋₄-NR'R''; -(CH₂)₁₋₄-SR'; -(CH₂)₁₋₄-SiR'R''R'''; -(CH₂)₁₋₄-OC(O)R'; -(CH₂)₁₋₄-C(O)R'; -(CH₂)₁₋₄-CO₂R'; і -(CH₂)₁₋₄CONR'R'', або їх комбінацій, в кількості, що знаходиться в діапазоні від 0 до (2m'+1), де m' є загальним числом атомів вуглецю в такому радикалі. Кожний з R', R'' і R''' незалежно відноситься до груп, що включає, наприклад, водень; незаміщений C₁-C₆ алкіл; C₁-C₆ алкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C₁-C₆ алкілом, незаміщеним C₁-C₆ алкокси, оксо або NR'R''; незаміщений C₁-C₆ гетероалкіл; C₁-C₆ гетероалкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C₁-C₆ алкілом, незаміщеним C₁-C₆ алкокси, оксо або NR'R''; незаміщений C₆-C₁₀ арил; C₆-C₁₀ арил, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C₁-C₆ алкілом, незаміщеним C₁-C₆ алкокси або NR'R''; незаміщений 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S); і 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S), заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним C₁-C₆ алкілом, незаміщеним C₁-C₆ алкокси, оксо або NR'R''. Коли R' і R'' приєднані до одного і того ж атома азоту, вони можуть об'єднуватися з атомом азоту, формуючи 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце, де атом кільця, можливо, заміщений N, O або S, і де кільце, можливо, заміщено галогеном, OH, CN, незаміщеним C₁-C₆ алкілом, незаміщеним C₁-C₆ алкокси, оксо або NR'R''. Наприклад, мається на увазі що -NR'R'' включає 1-піролідиніл і 4-морфолініл.

Аналогічно варіюють можливі замісники для арильних і гетероарильних груп. У деяких втіленнях замісники для арильних і гетероарильних груп вибрані з групи, що включає галоген; CN; NO; N₃; -OR'; перфтор-С₁-С₄ алкокси; незаміщений С₃-С₇ циклоалкіл; С₃-С₇ циклоалкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним С₁-С₆ алкілом, незаміщеним С₁-С₆ алкокси, оксо або NR'R"; незаміщений С₆-С₁₀ арил (наприклад, феніл); С₆-С₁₀ арил, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним С₁-С₆ алкілом, незаміщеним С₁-С₆ алкокси або NR'R"; незаміщений 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S); 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S), заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним С₁-С₆ алкілом, незаміщеним С₁-С₆ алкокси, оксо або NR'R"; -NR'R"; -SR'; -SiR'R"; -OC(O)R'; -C(O)R'; -CO₂R'; -CONR'R"; -OC(O)NR'R"; -NR''C(O)R'; -NR'''C(O)NR'R"; -NR''C(O)₂R'; -S(O)₂R'; -S(O)₂NR'R"; -NR'S(O)₂R"; -NR'''S(O)₂NR'R"; амідиніл; гуанідиніл; -(CH₂)₁₋₄-OR'; -(CH₂)₁₋₄-NR'R"; -(CH₂)₁₋₄-SR'; -(CH₂)₁₋₄-SiR'R"; -(CH₂)₁₋₄-OC(O)R'; -(CH₂)₁₋₄-C(O)R'; -(CH₂)₁₋₄-CO₂R'; і -(CH₂)₁₋₄CONR'R", або їх комбінацій, в кількості, що знаходиться в діапазоні від 0 до (2m'+1), де m' є загальним числом атомів вуглецю в такому радикалі. Кожний з R', R" і R''' незалежно відноситься до групи, що включає, наприклад, водень; незаміщений С₁-С₆ алкіл; С₁-С₆ алкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним С₁-С₆ алкілом, незаміщеним С₁-С₆ алкокси, оксо або NR'R"; незаміщений С₁-С₆ гетероалкіл; С₁-С₆ гетероалкіл, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним С₁-С₆ алкілом, незаміщеним С₁-С₆ алкокси, оксо або NR'R"; незаміщений С₆-С₁₀ арил; С₆-С₁₀ арил, заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним С₁-С₆ алкілом, незаміщеним С₁-С₆ алкокси або NR'R"; незаміщений 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S); і 3-11-членний гетероцикліл (наприклад, 5-6-членний гетероарил, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S, або 4-11-членний гетероциклоалкіл, що містить 1-14 гетероатомів, вибраних з O, N і S), заміщений галогеном, OH, CN, незаміщеним С₁-С₆ алкілом, незаміщеним С₁-С₆ алкокси, оксо або NR'R". Коли R' і R" приєднані до одного і того ж атому азота, вони можуть об'єднуватися з атомом азоту, формуючи 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне кільце, де кільцевий атом, можливо, заміщений N, O або S, і де кільце, можливо, заміщено галогеном, OH, CN, незаміщеним С₁-С₆ алкілом, незаміщеним С₁-С₆ алкокси, оксо або NR'R". Наприклад, мається на увазі, що -NR'R" включає 1-піролідиніл і 4-морфолініл.

Термін "оксо" відноситься до =O або (=O)₂.

Використовувана в даному описі хвиляста лінія "~~~~", яка перерізає зв'язок в хімічній структурі, вказує на точку приєднання атома, з яким хвилястий зв'язок з'єднаний, до залишеної молекули або до іншої частини фрагмента молекули в хімічній структурі. У деяких втіленнях стрілка разом із зірочкою використовуються у вигляді хвилястої лінії, щоб вказати точку приєднання.

У деяких втіленнях двовалентні групи описані в загальному вигляді без конкретних конфігурацій зв'язування. Зрозуміло, що загальний опис має на увазі включення обох конфігурацій зв'язування, якщо не вказано інше. Наприклад, у групі R¹-R²-R³, якщо група R² описується як -CH₂C(O)-, то слід розуміти, що ця група може бути з'єднана як R¹-CH₂C(O)-R³, так і R¹-C(O)CH₂-R³, якщо не вказано інше.

Фраза "фармацевтично прийнятний" відноситься до молекулярних частинок і композицій, які не викликають побічних, алергічних або інших несприятливих реакцій при введенні тварині, наприклад, людині, в разі такої необхідності.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть знаходитися в формі солі, такої як фармацевтично прийнятна сіль. "Фармацевтично прийнятні солі" включають як кислотно-адитивні солі, так і основно-адитивні солі. "Фармацевтично прийнятна кислотно-адитивна сіль" відноситься до таких солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості вільних основ і які не є небажаними з біологічної чи іншої точки зору, і утворені неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, вугільна кислота, фосфорна кислота, і органічними кислотами, вибраними з аліфатичних, циклоаліфатичних, ароматичних, араліфатичних, гетероциклічних, карбонових і сульфонових класів органічних кислот, таких як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, глюконова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, аспарагінова кислота, аскорбінова кислота, глутамінова кислота, антранілова кислота, бензойна кислота, корична кислота,

мигдальна кислота, ембонова кислота, фенілоцтова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота і т. п.

"Фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі" включають солі, які утворені неорганічною основою, такі як солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію і т. п. Конкретними основно-адитивними солями є солі амонію, калію, натрію, кальцію і магнію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, таких як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, 2 діетиламіноетанол, трометамін, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, поліамінні смоли і т. п. Конкретні органічні нетоксичні основи включають ізопропіламін, діетиламін, триетиламін, етаноламін, трометамін, дициклогексиламін, холін і кофеїн.

У деяких втіленнях сіль вибрана з наступних солей: гідрохлорид, гідробромід, трифторацетат, сульфат, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тарtrat, лактат, цитрат, піруват, сукцинат, оксалат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, бісульфат, бензолсульфонат, етансульфонат, малонат, ксинафоат, аскорбат, олеат, нікотинат, сахаринат, адипат, форміат, гліколят, пальмітат, L-лактат, D-лактат, аспартат, малат, L-тарtrat, D-тарtrat, стеарат, фуруат (наприклад, 2-фуруат або 3-фуруат), нападизилат (нафтален-1,5-дисульфат або нафтален-1-(сульфонова кислота)-5-сульфонат), едизилат (етан-1,2-дисульфат або етан-1-(сульфонова кислота)-2-сульфонат), ізетіонат (2-гідроксіетилсульфонат), 2-мезитиленсульфонат, 2-нафталенсульфонат, 2,5-дихлорбензолсульфонат, D-манделат, L-манделат, циннамат, бензоат, адипат, езилат, малонат, мезитилат (2-мезитиленсульфонат), напсилат (2-нафталенсульфонат), камзилат (камфор-10-сульфонат, наприклад сіль (1S)-(+)-10-камфорсульфонової кислоти), глутамат, глутарат, гіпурат (2-(бензоїламіно)ацетат), оротат, ксилат (п-ксилен-2-сульфонат) і сіль памоїнової кислоти (2,2'-дигідрокси-1,1'-динафтилметан-3,3'-дикарбоксилат).

"Стерильний" склад є асептичним або вільним від усіх живих мікроорганізмів та їх спор.

Поняття "стереоізомери" відноситься до сполук, які мають однаковий хімічний склад, але відрізняються за розташуванням атомів або груп у просторі. Стереоізомери включають діастереомери, енантіомери, конформери і т. п.

Поняття "хіральні" відноситься до молекул, які мають властивість не накладення дзеркального партнера, в той час як термін "ахіральні" відноситься до молекул, які поєднуються з їх дзеркальним партнером.

Поняття "діастереомери" відноситься до стереоізомерів з двома або більше центрами хіральності, молекули яких не є дзеркальними відображеннями один одного. Діастереоізомери мають різні фізичні властивості, наприклад, температури плавлення, кипіння, спектральні властивості та біологічні активності. Суміші діастереомерів можна розділити за допомогою аналітичних процедур з високою роздільною здатністю, таких як електрофорез і хроматографія, така як HPLC.

Поняття "енантіомери" відноситься до двох стереоізомерів сполуки, які є дзеркальними відображеннями один одного і не накладаються один на другий.

Стереохімічні визначення і терміни, використовувані в даному документі, як правило, відповідають S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; і Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Багато органічних сполук існують в оптично активних формах, тобто вони мають здатність обертати площину плоскополяризованого світла. При описі оптично активної сполуки префікси D- і L- або R- і S- використовуються для визначення абсолютної конфігурації молекули відносно її хірального центру (центрів). Префікси d- і l- або (+) і (-) використовуються для визначення знака обертання плоскополяризованого світла сполукою, причому (-) або l означає, що сполука є лівообертальною. Сполука з префіксом (+) або d є правообертальною. Для даної хімічної структури ці стереоізомери є ідентичними за винятком того, що вони є дзеркальними відображеннями один одного. Конкретний стереоізомер також може називатися енантіомером, а суміш таких ізомерів часто називають енантіомерною сумішшю. Суміш енантіомерів 50:50 називають рацемічною сумішшю або рацематом, який може виникати, коли в хімічній реакції або процесі немає ніякої стереоселекції або стереоспецифічності. Терміни "рацемічна суміш" і "рацемат" відносяться до еквімолярної суміші двох енантіомерних видів, позбавлених оптичної активності. Термін "таутомер" або "таутомерна

форма" відноситься до структурних ізомерів з різними енергіями, які взаємообратимі через низький енергетичний бар'єр. Наприклад, протонні таутомери (також відомі як прототропні таутомери) включають взаємоперетворення шляхом міграції протона, такі як кето-енольну і імін-енамінову ізомеризацію. Валентні таутомери включають взаємоперетворення шляхом

5 реорганізації деяких з електронів зв'язку.

Деякі сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати в несольватованих формах, а також в сольватованих формах, включаючи гідратовані форми. Термін "сольват" відноситься до асоціації або комплексу однієї або більше ніж однієї молекули розчинника і сполуки згідно з

10 винаходом. Приклади розчинників, які утворюють сольвати, включають воду, ізопропанол, етанол, метанол, DMSO, етилацетат, оцтову кислоту і етаноламін. Деякі сполуки згідно з винаходом можуть існувати в декількох кристалічних або аморфних формах. В цілому, всі фізичні форми знаходяться в межах обсягу даного винаходу. Термін "гідрат" відноситься до комплексу, в якому молекула розчинника являє собою воду.

15 Термін "метаболіт" відноситься до продукту, утвореному в ході метаболізму в організмі зазначеної сполуки або її солі. Такі продукти можуть утворюватися, наприклад, в результаті окислення, відновлення, гідролізу, амідування, дезамідування, етерифікації, деетерифікації, ферментативного розщеплення і т. п. сполуки, що вводиться.

Метаболічні продукти, як правило, виявляють шляхом одержання сполуки відповідно до винаходу, міченої радіоактивним ізотопом (наприклад, ^{14}C або ^3H), введення її в виявленій дозі

20 (наприклад, більш ніж приблизно 0,5 мг/кг) тварині, такої як щур, миша, морська свинка, мавпа, або людині, надання достатнього часу для того, щоб стався метаболізм (як правило, приблизно від 30 секунд до 30 годин), і виділення продуктів перетворення з сечі, крові або інших біологічних зразків. Ці продукти можна легко виділити, так як вони позначені (інші виділяють шляхом застосування антитіл, здатних зв'язувати епітопи, що зберігаються в метаболіті).

25 Структури метаболітів визначають звичайним способом, наприклад, за допомогою аналізів MS, LC/MS або NMR. В цілому, аналіз метаболітів здійснюється таким же чином, як і звичайні дослідження метаболізму лікарських засобів, добре відомі фахівцям в даній області. Метаболічні продукти, до тих пір, поки вони не виявлені *in vivo*, можуть бути використані в діагностичних аналізах для терапевтичного дозування сполук згідно з даним винаходом.

30 Термін "аміно-захисна група", який використовується в даному описі, відноситься до похідної груп, зазвичай використовуваних для блокування або захисту аміно-групи при проведенні реакцій на інших функціональних групах сполуки. Приклади таких захисних груп включають карбамати, аміді, алкільні і арильні групи та іміни, а також безліч N-гетероатомних похідних, які можуть бути видалені, щоб регенерувати потрібну аміно-групу. Конкретними аміно-захисними

35 групами є Pmb (п-метоксибензил), Boc (трет-бутилоксикарбоніл), Fmoc (9-флуоренілметилоксикарбоніл) і Cbz (карбобензилокси). Другі приклади цих груп можна знайти в T. W. Greene, а р. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. Термін "захисна аміно" відноситься до аміногрупи, заміщеній однією з вищевказаних аміно-захисних груп.

40 Термін "карбокси-захисна група", який використовується в даному документі, належить до тих груп, які стійкі до умов подальшої реакції (реакцій) в інших позиціях молекули, які можна видалити в відповідний момент без руйнування решти молекули, щоб одержати незахищену карбокси-групу. Приклади карбокси-захисних груп включають складноефірні групи і гетероциклічні групи. Ефірні похідні карбоновокислотної групи можуть бути використані для

45 блокування або захисту карбоновокислотної групи при проведенні реакцій на інших функціональних групах сполуки. Приклади таких ефірних груп включають заміщений арилалкіл, включаючи заміщені бензилом, такі як 4-нітробензил, 4-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, 2,4-диметоксибензил, 2,4,6-триметоксибензил, 2,4,6-триметилбензил, пентаметилбензил, 3,4-метилендіоксибензил, бензгідрил, 4,4'-диметоксибензгідрил, 2,2',4,4'-тетраметоксибензгідрил,

50 алкіл, або заміщені алкілефіри, такі як метил, етил, трет-бутил, аліл або трет-аміл, трифенілметил(тритил), 4-метокситритил, 4,4'-диметокситритил, 4,4',4"-триметокситритил, 2-фенілпроп-2-іл, тіоефіри, такі як трет-бутил-тіоефір, сабольні ефіри, такі як триметилсиліл, трет-бутилдиметилсилільні ефіри, фенацил, 2,2,2-трихлоретил, бета-(триметилсиліл)етил, бета-(ди(н-бутил)метилсиліл)етил, п-толуолсульфонілетил, 4-нітробензилсульфонілетил, аліл,

55 циннаміл, 1-(триметилсилілметил)проп-1-ен-3-іл і т. п. угруповання. Іншим прикладом карбокси-захисних груп є гетероциклічні групи, такі як 1,3-оксазолініл. Інші приклади цих груп можна знайти в T. W. Greene, а р. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. Термін "захисна карбокси" відноситься до карбокси-групи, заміщеної однією з вищевказаних карбокси-захисних груп.

Термін "гідрокси-захисна група", який використовується в даному документі, відноситься до похідної гідрокси-групи, що зазвичай використовується для блокування або захисту гідрокси-групи при проведенні реакцій на інших функціональних групах сполуки. Приклади таких захисних груп включають тетрагідропіранілокси-, бензоїл-, ацетокси-, карбамоїлокси-, бензил- і саболефірні (наприклад, TBS, TBDPS) групи. Інші приклади цих груп можна знайти в W. Greene, а р. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. Термін "захисна гідрокси" відноситься до гідроксильної групи, заміщеної однією з вищевказаних гідрокси-захисних груп.

"Суб'єкт", "індивідуум" або "пацієнт" є хребетним. У деяких втіленнях хребетне являє собою ссавця. Ссавці включають, але не обмежуються ними, сільськогосподарських тварин (таких як корови), спортивних тварин, домашніх тварин (таких як морські свинки, кішки, собаки, кролики і коні), приматів, мишей і щурів. У деяких втіленнях ссавець є людиною. У втіленнях, що включають введення пацієнту сполуки формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуки з таблиці 1 або прикладів 1-468, пацієнт, як правило, потребує цього.

Термін "Янус-кіназа" відноситься до протеїнкіназ JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2. У деяких втіленнях Янус-кіназа може бути також визначена як одна з JAK1, JAK2, JAK3 або TYK2. У будь-якому втіленні будь-яка з JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2 може бути специфічно виключена як Янус-кіназа. У деяких втіленнях Янус-кіназа являє собою JAK1. У деяких втіленнях Янус-кіназа являє собою комбінацію JAK1 і JAK2.

Терміни "інгібування" і "зменшення" або будь-яка варіація цих термінів включає будь-яке вимірне зменшення або повне інгібування для досягнення бажаного результату. Наприклад, може бути зниження активності (наприклад, активності JAK1) приблизно на, максимально приблизно на або мінімально приблизно на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, або в будь-якому виведеному діапазоні порівняно з нормальним значенням.

У деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або з прикладів 1-468 є селективною в інгібуванні JAK1 в порівнянні з JAK3 і TYK2. У деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468 є селективною в інгібуванні JAK1 в порівнянні з JAK2, JAK3 або TYK2 або будь-якою комбінацією JAK2, JAK3 або TYK2. У деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468 є селективною в інгібуванні JAK1 і JAK2 в порівнянні з JAK3 і TYK2. У деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468 є селективною в інгібуванні JAK1 в порівнянні з JAK3. Під терміном "селективна в інгібуванні" мається на увазі, що сполука щонайменше на 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, або на значення в будь-якому виведеному діапазоні, краще інгібує активність конкретної Янус-кінази (наприклад, JAK1) в порівнянні з активністю іншої конкретної Янус-кінази (наприклад, JAK1), або щонайменше в 2-, 3-, 4-, 5-, 10-, 25-, 50-, 100-, 250- або 500 разів краще інгібує активність конкретної Янус-кінази (наприклад, JAK1) в порівнянні з активністю іншої конкретної Янус-кінази (наприклад, JAK1).

"Терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки згідно з даним винаходом, такої як сполуки формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуки з таблиці 1 або із прикладів 1-468, яка (i) лікує або запобігає конкретне захворювання, стан або порушення, або (ii) послаблює, покращує або усуває один або більше ніж один із симптомів конкретного захворювання, стану або порушення, і, можливо, (iii) запобігає або затримує початок одного або більше ніж одного із симптомів конкретного захворювання, стану або порушення, описаного в даному документі. У деяких втіленнях терапевтично ефективна кількість являє собою кількість, достатню для зменшення або послаблення симптомів аутоімунного або запального захворювання (наприклад, астми). У деяких втіленнях терапевтично ефективна кількість являє собою кількість хімічної речовини, описаної в даному документі, яка достатня для значного зниження активності або числа В-клітин. У разі раку терапевтично ефективна кількість лікарського засобу може зменшувати число ракових клітин; зменшувати розмір пухлини; інгібувати (тобто від повільного інгібування до деякої міри, і переважно зупиняти) інфільтрацію ракових клітин в периферичні органи; інгібувати (тобто від повільного інгібування до деякої міри, і переважно зупиняти) метастазування пухлини; інгібувати до деякої міри зростання пухлини; або полегшувати в деякій мірі один або більше ніж один із симптомів, пов'язаних з раком. Залежно від того рівня, в якій

препарат може запобігати зростання або вбивати існуючі ракові клітини, він може бути цитостатичним або цитотоксичним. Для терапії раку ефективність може бути виміряна, наприклад, шляхом оцінки часу до прогресування захворювання (time to disease progression, TTP) або визначення швидкості реакції (response rate, RR).

Термін "лікування" (і його варіації, такі як "лікувати") відноситься до клінічного втручання в спробі змінити природний розвиток індивідуума або клітини, що підлягає лікуванню, яке може бути виконане або для профілактики, або чи в ході клінічної патології. Бажані ефекти лікування включають запобігання виникненню або рецидиву захворювання, ослаблення симптомів, зменшення будь-яких прямих або непрямих патологічних наслідків захворювання, стабілізацію (тобто не погіршення) ступеня захворювання, зниження темпів прогресування захворювання, поліпшення або тимчасове полегшення хворобливого стану, збільшення виживання в порівнянні з очікуваною виживанням при відсутності лікування і ремісію або поліпшення прогнозу. У деяких втіленнях сполуки згідно з винаходом, такі як сполуки формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуки з таблиці 1 або із прикладів 1-468, використовуються для затримки розвитку захворювання або порушення або для уповільнення прогресування захворювання або порушення. Особи, які потребують лікування, включають тих, у яких вже розвинулося стан або порушення, а також осіб, схильних до розвитку стану або порушення (наприклад, через генетичні мутації), або тих, у яких стан або порушення повинно бути припинено.

"Запальне порушення" відноситься до будь-якого захворювання, порушення або синдрому, при якому надлишкова або нерегульована запальна реакція призводить до надмірних запальних симптомів, пошкодження тканин хазяїна або втрати функції тканини. "Запальне захворювання" також відноситься до патологічного стану, опосередкованого припливом лейкоцитів або хемотаксисом нейтрофілів.

"Запалення" відноситься до локалізованої захисної відповіді, що викликається пошкодженням або руйнуванням тканин, який служить для знищення, розведення або відгородження (секвестрації) як агента, що ушкоджує, так і пошкодженої тканини. Запалення, зокрема, пов'язано з припливом лейкоцитів або хемотаксисом нейтрофілів. Запалення може виникнути в результаті інфікування патогенними організмами і вірусами, а також в результаті неінфекційних причин, таких як травма або реперфузія після інфаркту міокарда або інсульту, імунна відповідь на чужорідні антигени, а також аутоімунні реакції. Відповідно, запальні захворювання, які піддаються лікуванню сполукою згідно з даним винаходом, такою як сполука формули (00a), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, включають порушення, пов'язані з реакціями специфічної захисної системи, а також з реакціями неспецифічної захисної системи.

"Специфічна захисна система" відноситься до компонента імунної системи, який реагує на присутність специфічних антигенів. Приклади запалень, що виникають в результаті реакції специфічної захисної системи, включають класичну відповідь на чужорідні антигени, аутоімунні захворювання, а також реакції гіперчутливості уповільненого типу, опосередковані Т-клітинами. Хронічні запальні захворювання, відторгнення пересаджених солідних тканин і органів, наприклад трансплантатів нирок і кісткового мозку, а також реакції "трансплантат проти хазяїна" (graft versus host disease, GVHD), також є прикладами запальних реакцій специфічної захисної системи.

Термін "неспецифічна захисна система" відноситься до запальних захворювань, які опосередковуються лейкоцитами, які не здатні до імунологічної пам'яті (наприклад, гранулоцитами і макрофагами). Приклади запалень, які є результатом, щонайменше частково, реакції неспецифічної захисної системи, включають запалення, пов'язане з станами, такими як (гострий) респіраторний дистрес-синдром дорослих (ARDS) або синдром множинного пошкодження органів; реперфузійного пошкодження; гострий гломерулонефрит; реактивний артрит; дерматози з гострими запальними компонентами; гострий гнійний менінгіт або інші запальні захворювання центральної нервової системи, такі як інсульт; термічна травма; запальне захворювання кишечника; синдроми, пов'язані з переливанням гранулоцитів; і цитокін-індукована токсичність.

Термін "аутоімунне захворювання" відноситься до будь-якої групи захворювань, при яких пошкодження тканини пов'язано з гуморальними або клітинно-опосередкованими реакціями на власні складові частини організму. Небмежувальні приклади аутоімунних захворювань включають ревматоїдний артрит, вовчак та розсіяний склероз.

Термін "алергічне захворювання", який використовується в даному документі, відноситься до будь-яких симптомів, пошкодження тканин або втрати функції тканин в результаті алергії.

Термін "артритичне захворювання", який використовується в даному документі, відноситься до

будь-якого захворювання, яке характеризується запальним ураженням суглобів, що відносяться до різної етіології. Термін "дерматит", який використовується в даному документі, відноситься до будь-якого з великого сімейства захворювань шкіри, які характеризуються запаленням шкіри, що відносяться до різної етіології. Термін "відторгнення трансплантата", який використовується

5 в даному документі, відноситься до будь-якої імунної реакції, спрямованої проти трансплантованої тканини, такої як органи або клітини (наприклад, кістковий мозок), що характеризується втратою функції трансплантованої і навколишніх тканин, болем, набряком, лейкоцитозом і тромбоцитопенією. Терапевтичні способи згідно з даним винаходом включають способи лікування порушень, пов'язаних з активацією запальних клітин.

10 Термін "активація запальних клітин" відноситься до індукції стимулом (включаючи, але не обмежуючись ними, цитокіни, антигени або аутоантитіла) проліферативної клітинної відповіді, продукції розчинних медіаторів (включаючи, але не обмежуючись ними, цитокіни, кисневі радикали, ферменти, простаноїди або вазоактивні аміни) або експресії на клітинній поверхні нових медіаторів або збільшення числа медіаторів (включаючи, але не обмежуючись ними,

15 антигени головного комплексу гістосумісності або молекули клітинної адгезії) запальними клітинами (включаючи, але не обмежуючись ними, моноцити, макрофаги, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, гранулоцити (тобто поліморфно-ядерні лейкоцити, такі як нейтрофіли, базофіли і еозинофіли), огрядні клітини, дендритні клітини, клітини Лангерганса і ендотеліальні клітини). Фахівцям в даній області буде зрозуміло, що активація одного або комбінації цих фенотипів в

20 цих клітинах може сприяти початку, закріпленню або загостренню запального порушення.

У деяких втіленнях запальні порушення, які можна лікувати відповідно до способів даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, астму, риніт (наприклад, алергічний риніт), синдром алергічних дихальних шляхів, атопічний дерматит, бронхіт, ревматоїдний артрит, псоріаз, контактний дерматит, хронічну обструктивну хворобу легенів і реакції гіперчутливості

25 уповільненого типу.

Терміни "рак" і "раковий", "новоутворення" і "пухлина" і пов'язані з ними терміни відносяться або описують фізіологічний стан у ссавців, який зазвичай характеризується неконтрольованим зростанням клітин. "Пухлина" містить одну або більше ніж одну ракову клітину. Приклади раку включають карциному, бластомув, саркому, семіному, гліобластому, меланому, лейкоз і

30 мієлоїдні або лімфоїдні злоякісні новоутворення. Більш конкретні приклади таких видів раку включають плоскоклітинний рак (наприклад, епітеліальний плоскоклітинний рак) і рак легенів, включаючи дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинний рак легені (non-small cell lung cancer, "NSCLC"), аденокарциному легені і плоскоклітинну карциному легені. Інші види раку включають рак шкіри, кератоакантому, фолікулярну карциному, волосатоклітинний лейкоз, рак ротової

35 порожнини, глотки, губи, язика, рота, слинної залози, стравоходу, гортані, печінково-клітинний рак, рак шлунка, шлунково-кишкового тракту, тонкої кишки, товстої кишки, підшлункової залози, шийки матки, яєчника, печінки, сечового міхура, гепатому, рак молочної залози, товстої кишки, прямої кишки, ободової і прямої кишки, сечостатевого тракту, жовчного ходу, щитовидної

40 залози, папілярний рак, рак печінки, ендометрію, матки, слинної залози, нири, передміхурової залози, насінники, вульви, очеревини, анальної області, статевого члена, кістки, множинну мієлому, В-клітинну лімфому, рак центральної нервової системи, головного мозку, голови і ший, лімфому Ходжкіна і пов'язані з ними метастази. Приклади неопластичних порушень включають мієлопроліферативні порушення, такі як істинна поліцитемія, есенціальний тромбоцитоз, мієлофіброз, такий як первинний мієлофіброз і хронічний мієлолейкоз (CML).

45 "Хіміотерапевтичний агент" є агентом, використовуваним для лікування даного порушення, наприклад, раку або запальних захворювань. Приклади хіміотерапевтичних агентів добре відомі в даній області і включають такі приклади, як розкриті в публікації патентної заявки США № 2010/0048557, включеної в даний документ за допомогою посилання. Крім того, хіміотерапевтичні агенти включають фармацевтично прийнятні солі, кислоти або похідні будь-

50 якого з хіміотерапевтичних агентів, а також комбінації двох або більше з них.

Поняття "вкладиш в упаковці" означає інструкції, зазвичай включені в комерційні упаковки терапевтичних продуктів, які містять інформацію про показання, застосування, дозування, введення, протипоказання чи попередження, що стосуються застосування таких

55 терапевтичних продуктів.

Терміни "сполука (сполуки) даного винаходу" і "сполука (сполуки) згідно з даним винаходом" і т.п., якщо не вказано інше, включають сполуки формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуки з таблиці 1 або з прикладів 1-468, а також стереоізомери (включаючи атропізомери), геометричні ізомери, таутомери, сольвати, метаболіти, ізотопи, солі (наприклад, фармацевтично прийнятні солі) та їх проліки. У деяких

60 втіленнях виключені сольвати, метаболіти, ізотопи або проліки або будь-які їх комбінації.

Якщо не вказано інше, то структури, зображені в даному документі, також включають сполуки, які відрізняються тільки присутністю одного або більше ніж одного ізотопно збагаченого атома. Ілюстративні ізотопи, які можуть бути включені в сполуки згідно з винаходом, такі як сполуки формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуки з таблиці 1 або з прикладів 1-468, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору і йоду, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I і ^{125}I , відповідно. Мічені ізотопами сполуки (наприклад, мічені ^3H і ^{14}C) можуть бути використані в аналізах тканинного розподілу сполуки або субстрату. Ізотопи тритій (тобто ^3H) і вуглець-14 (тобто ^{14}C) можуть бути використані завдяки легкості їх одержання і виявлення. Крім того, заміщення важчими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H), може давати певні терапевтичні переваги завдяки більш високій метаболічній стабільності (наприклад, збільшення періоду напівжиття *in vivo* або зниження необхідних доз). У деяких втіленнях в сполуках формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуках з таблиці 1 або з прикладів 1-468 один або більш ніж один атом водню замінений ^2H або ^3H , або один або більше ніж один атом вуглецю замінений ^{13}C - або ^{14}C -збагаченим вуглецем. Позитронно-випромінюючі ізотопи, такі як ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C і ^{18}F , можуть бути використані для досліджень шляхом позитронно-емісійної томографії (PET) для вивчення зайнятості рецептора субстратом. Мічені ізотопами сполуки, як правило, можуть бути одержані за допомогою наступних процедур, аналогічних тим, які розкриті в схемах або в наведених в даному документі прикладах, шляхом заміни міченого ізотопами реагенту на немічений реагент.

Спеціально передбачено, що будь-яке обмеження, обговорюване в зв'язку з одним із втілень даного винаходу, може застосовуватися до будь-якого іншого втілення винаходу. Крім того, будь-яка сполука або композиція згідно з винаходом можуть бути використані в будь-якому способі відповідно до винаходу, і будь-який спосіб згідно з винаходом може бути використаний для одержання або застосування будь-якої сполуки або композиції згідно з даним винаходом.

Термін "або" використовується в тому ж значенні, що і "та/або", тільки якщо явно не вказано, що посилання відноситься лише до альтернативних варіантів, або якщо альтернативний варіант є взаємовиключним, хоча опис винаходу містить тільки альтернативні варіанти і варіанти "та/або".

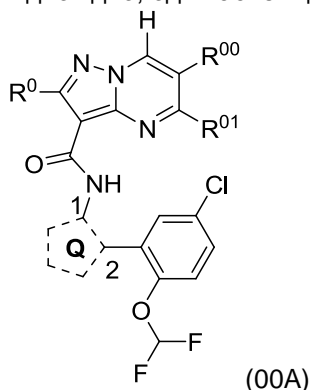
У даній заявці термін "приблизно" використовується для вказівки того, що значення включає стандартне відхилення помилки для пристрою або способу, що використовується для визначення значення.

Використовувані в даному описі терміни в однині означають однину і множину, якщо явно не вказано інше. Використовуваний в даному описі термін "інший" означає щонайменше другий або більше.

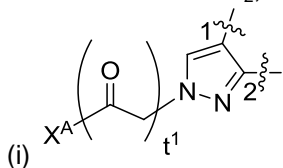
Заголовки, що використовуються в даному документі, призначені тільки для організаційних цілей.

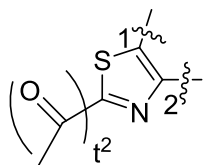
Інгібітори Янус-кіназ

Відповідно, один аспект даного винаходу включає сполуку формули (00A):



та її стереоізомери і солі, де: R^{00} являє собою H або CH_3 ; R^{01} являє собою H або NH_2 ; R^0 являє собою H або NH_2 ; і кільце Q являє собою (i) або (ii):



(ii) X^B

де: кожний з t^1 і t^2 незалежно дорівнює 0 або 1; X^A і X^B незалежно вибрані з групи, що складається з H, C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_4 алкенілу, $-NR^aR^b$, C_2 - C_5 алкінілу, 3-6-членного циклоалкілу, 6-10-членного арилу, 3-11-членного гетероциклоалкілу, 5-6-членного гетероциклоалкенілу і 5-10-членного гетероарилу; де якщо будь-який з X^A і X^B незалежно являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_4 алкеніл, C_2 - C_5 алкініл, 3-6-членний циклоалкіл, 6-10-членний арил, 3-11-членний гетероциклоалкіл, 5-6-членний гетероциклоалкеніл і 5-10-членний гетероарил, кожний з X^A і X^B незалежно може бути заміщений Y^1 , де Y^1 вибраний з наступних:

(a) C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений T^1 , де T^1 вибраний з групи, що складається з OH, галогену, CN, іміно, 3-6-членного циклоалкілу, 3-11-членного гетероциклоалкілу, 3-11-членного гетероциклоалкенілу, 5-10-членного гетероарилу, $-O-(C_1-C_6)$ алкілу, $C(O)OH$, оксетан-3-ілметилу, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкілу, $-S-(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілу, $-NR^aR^b$, $-N(+)(R^aR^b)R^c$, де R^c являє собою метил, $-C(O)NR^aR^b$, $-(2-оксоіндолін-1-іл)$, $-OC(O)-3-6$ -членний циклоалкіл і феніл, де кожний алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, гетероарил і феніл в T^1 , можливо, заміщений наступними замісниками: OH, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл, C_1 - C_6 алкіл, галоген, CN, оксо, $-(C_1-C_6)$ алкіл)CONR^aR^b, $-NR^aR^b$, феніл або $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, можливо, заміщений OH;

(b) 3-11-членний гетероциклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкілен)-3-11-членний гетероциклоалкіл, $-C(O)-3-11$ -членний гетероциклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкілен)C(O)-3-11-членний гетероциклоалкіл або $-OC(O)-4-6$ -членний гетероциклоалкіл; де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, C_1 - C_6 алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкілен)-CF₃, оксо, $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкілен)-феніл, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-(C_1-C_6)$ алкілен)-феніл або $-C(O)-4-6$ -членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений $-NR^aR^b$;

(c) $N(+)(AA)_3$, де кожний AA незалежно являє собою C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений фенілом;

(d) 3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений OH, галогеном, NR^aR^b або CN;

(e) CN, галоген або оксо;

(f) $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкілен)-феніл, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)NR^aR^b$ або $-C(O)-4-6$ -членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: $-(C_1-C_6)$ алкіл) або $-NR^aR^b$ або $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, NR^aR^b або 3-11-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл, можливо, заміщений C_1 - C_6 алкілом;

(g) OH, $-O$ -феніл або $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, де алкіл, можливо, заміщений OH або $-NR^aR^b$;

(h) феніл, можливо, заміщений OH, галогеном, C_1 - C_6 алкілом, CF₃ або CN;

(i) 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, C_1 - C_6 алкіл, CF₃, CN, або 3-11-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений C_1 - C_6 алкілом або 3-11-членним гетероциклоалкілом;

(j) ізоіндолін-2-іл, можливо, заміщений галогеном;

(k) $-NR^aR^b$ і

(l) $-O-CH_2C(O)-3-11$ -членний гетероциклоалкіл;

де R^a і R^b незалежно вибрані з наступних:

(p) H,

(a) C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)O-(3-11$ -членний гетероциклоалкіл), $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл)-S-(C_1-C_6 алкіл), $-S-(C_1-C_6)$ алкіл, нафтиленіл, $-NR^{az}R^{bz}$, $-C(O)NR^{az}R^{bz}$, оксо, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений C_1 - C_6 алкілом або галогеном, або бензо[1,3]діоксол-2-іл або 3-11-членний гетероциклоалкеніл, можливо, заміщений оксо;

(b) $-(C_1-C_6)$ алкілен)-3-6-членний циклоалкіл, де алкілен, можливо, заміщений OH, галогеном або CN;

(c) $-(C_1-C_6)$ алкілен)-феніл, де алкілен, можливо, заміщений галогеном, а феніл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CF₃, C_1 - C_6 алкіл, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, $-S-(C_1-C_6)$ алкіл або $-O$ -феніл;

(d) $-(C_1-C_6)$ алкілен)-4-6-членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном, оксо або C_1 - C_6 алкілом;

(e) $-(C_1-C_6)$ алкілен)-O-феніл, де феніл, можливо, заміщений галогеном, C_1 - C_6 алкілом або O-фенілом;

(f) $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл}$, можливо, заміщений OH, галогеном, CN, або C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений OH або CN;

(g) C_2-C_5 алкеніл;

(h) 4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном,

5 (i) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})\text{-}3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл}$, заміщений гідроксиметилом,

(j) феніл,

(k) $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкіл})$,

(l) $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$,

(m) $-C(O)O(3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл})$ і

10 (n) $-C(O)\text{-феніл}$,

де кожний з R^{az} і R^{bz} незалежно вибраний з наступних:

(a) H,

(b) C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-C(O)O(3\text{-}11\text{-членний гетероциклоалкіл})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{-}S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, нафтиленіл, - оксо, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений C_1-C_6 алкілом або галогеном, або бензо[1,3]діоксол-2-іл або 3-11-членний гетероциклоалкеніл, можливо, заміщений оксо;

(c) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})\text{-}3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл}$, де алкілен, можливо, заміщений OH, галогеном або CN;

20 (d) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})\text{-феніл}$, де алкілен, можливо, заміщений галогеном, а феніл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CF_3 , C_1-C_6 алкіл, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ або $-O\text{-феніл}$;

(e) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})\text{-}4\text{-}6\text{-членний гетероциклоалкіл}$, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном, оксо або C_1-C_6 алкілом;

25 (f) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})\text{-}O\text{-феніл}$, де феніл, можливо, заміщений галогеном, C_1-C_6 алкілом або $-O\text{-фенілом}$;

(g) $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})\text{-}3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл}$, можливо, заміщений OH, галогеном, CN, або C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений OH або CN;

(h) C_2-C_5 алкеніл;

30 (i) 4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном,

(j) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})\text{-}3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл}$, заміщений гідроксиметилом,

(k) феніл,

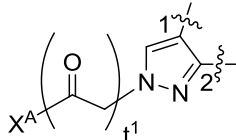
(l) $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкіл})$,

(m) $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$,

35 (n) $-C(O)O(3\text{-}6\text{-членний циклоалкіл})$ і

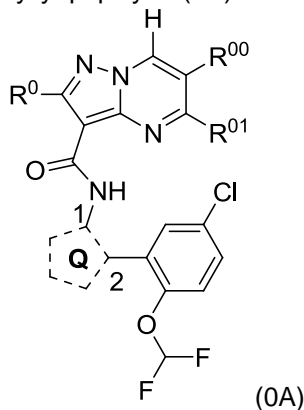
(o) $-C(O)\text{-феніл}$,

при наступних умовах: коли кожний з R^0 , R^{00} і R^{01} являє собою H, а кільце Q являє собою

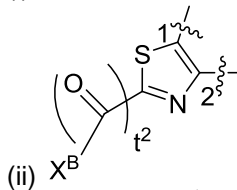
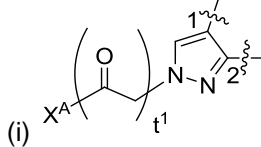


40 , де t^1 дорівнює 0, то X^A не є метилом, 2-метилпропан-2-олом або тетрагідропіранілом; і, в деяких втіленнях, коли кільце Q являє собою (i), і t^1 дорівнює 0, то X^A не може бути $-NR^aR^b$.

Також інший аспект даного винаходу включає сполуку формули (00A), також визначену як сполуку формули (0A):



та її стереоізомери і солі, де: R^{00} являє собою H або CH_3 ; R^{01} являє собою H або NH_2 ; R^0 являє собою H або NH_2 ; і кільце Q являє собою (i) або (ii):



5 де: кожний з t^1 і t^2 незалежно дорівнює 0 або 1; X^A і X^B незалежно вибрані з групи, що складається з H, C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_4 алкенілу, $-NR^aR^b$, C_2 - C_5 алкінілу, 3-6-членного циклоалкілу, 6-10-членного арилу, 3-11-членного гетероциклоалкілу, 5-6-членного гетероциклоалкенілу і 5-10-членного гетероарилу; де якщо будь-який з X^A і X^B незалежно являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_5 алкініл, 3-6-членний циклоалкіл, 6-10-членний арил, 3-11-членний гетероциклоалкіл, 5-6-членний гетероциклоалкеніл і 5-10-членний гетероарил, кожний з X^A і X^B , можливо, незалежно заміщений Y^1 , де Y^1 вибраний з наступних:

(a) C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений T^1 , де T^1 вибраний з групи, що складається з OH, галогену, CN, іміно, 3-6-членного циклоалкілу, 3-11-членного гетероциклоалкілу, 3-11-членного гетероциклоалкенілу, 5-10-членного гетероарилу, $-O-(C_1-C_6)$ алкілу, $C(O)OH$, оксетан-3-ілметилу, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкілу, $-S-(C_1-C_6)$ алкілу, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілу, $-NR^aR^b$, $-N(+)(R^aR^bR^c)$, де R^c являє собою метил, $-C(O)NR^aR^b$, $-(2-оксоіндолін-1-іл)$, $-OC(O)-3-6$ -членний циклоалкіл і феніл, де кожний алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, гетероарил і феніл в T^1 , можливо, заміщений наступними замісниками: OH, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл, C_1 - C_6 алкіл, галоген, CN, оксо, $-NR^aR^b$, феніл або $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, можливо, заміщений OH;

(b) 3-11-членний гетероциклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкілен-3-11-членний гетероциклоалкіл, $-C(O)-3-11$ -членний гетероциклоалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкілен- $C(O)-3-11$ -членний гетероциклоалкіл або $-OC(O)-4-6$ -членний гетероциклоалкіл; де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, C_1 - C_6 алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкілен- CF_3 , оксо, $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкілен-феніл, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-(C_1-C_6)$ алкілен-феніл або $-C(O)-4-6$ -членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений $-NR^aR^b$;

(c) $N(+)(AA)_3$, де кожний AA незалежно являє собою C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений фенілом;

(d) 3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений OH, галогеном або CN;

(e) CN, галоген або оксо;

(f) $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкілен-феніл, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)NR^aR^b$, або $-C(O)-4-6$ -членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений $-NR^aR^b$, або $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл, можливо, заміщений OH, NR^aR^b , або 3-11-членний гетероциклоалкіл, де зазначений гетероциклоалкіл, можливо, заміщений C_1 - C_6 алкіл;

(g) OH, $-O$ -феніл або $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, де алкіл, можливо, заміщений OH або $-NR^aR^b$;

(h) феніл, можливо, заміщений OH, галогеном, C_1 - C_6 алкілом, CF_3 або CN;

(i) 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений OH, галогеном, C_1 - C_6 алкілом, CF_3 або CN;

(j) ізоіндолін-2-іл, можливо, заміщений галогеном; і

(k) $-NR^aR^b$,

де R^a і R^b незалежно вибрані з наступних:

(a) H,

(b) C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)O-(3-11$ -членний гетероциклоалкіл), $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл- $-S-(C_1-C_6)$ алкіл, $-S-(C_1-C_6)$ алкіл, нафтиленіл, $-NR^{az}R^{bz}$, $-C(O)NR^{az}R^{bz}$, оксо, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений C_1 - C_6 алкілом або галогеном, або бензо[1,3]діоксол-2-іл або 3-11-членний гетероциклоалкеніл, можливо, заміщений оксо;

(c) $-(C_1-C_6)$ алкілен-3-6-членний циклоалкіл, де алкілен, можливо, заміщений OH, галогеном або CN;

(d) $-(C_1-C_6)$ алкілен-феніл, де алкілен, можливо, заміщений галогеном, а феніл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CF_3 , C_1 - C_6 алкіл, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, $-S-(C_1-C_6)$ алкіл або $-O$ -феніл;

(e) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-4-6\text{-членний гетероциклоалкіл}$, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном, оксо або C_1-C_6 алкілом;

(f) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-O\text{-феніл}$, де феніл, можливо, заміщений галогеном, C_1-C_6 алкіл або $O\text{-фенілом}$;

(g) 3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN або C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений OH;

(h) C_2-C_5 алкеніл;

(i) 4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном,

(j) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-3-6\text{-членний циклоалкіл}$, заміщений гідроксиметилом,

(k) феніл,

(l) $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкіл})$,

(m) $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$,

(n) $-C(O)O(3-6\text{-членний циклоалкіл})$, і

(o) $-C(O)\text{-феніл}$,

де кожний з R^{az} і R^{bz} незалежно вибраний з наступних:

(a) H,

(b) C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-C(O)O(3-11\text{-членний гетероциклоалкіл})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, нафтиленіл, - оксо, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений C_1-C_6 алкілом або галогеном, або бензо[1,3]діоксол-2-іл або 3-11-членний гетероциклоалкеніл, можливо, заміщений оксо;

(c) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-3-6\text{-членний циклоалкіл}$, де алкілен, можливо, заміщений OH, галогеном або CN;

(d) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})\text{-феніл}$, де алкілен, можливо, заміщений галогеном, а феніл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CF_3 , C_1-C_6 алкіл, $-O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$, $-S(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ або $-O\text{-феніл}$;

(e) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-4-6\text{-членний гетероциклоалкіл}$, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном, оксо або C_1-C_6 алкілом;

(f) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-O\text{-феніл}$, де феніл, можливо, заміщений галогеном, C_1-C_6 алкілом або $O\text{-фенілом}$;

(g) $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})3-6\text{-членний циклоалкіл}$, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN або C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений OH або CN;

(h) C_2-C_5 алкеніл;

(i) 4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном,

(j) $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-3-6\text{-членний циклоалкіл}$, заміщений гідроксиметилом,

(k) феніл,

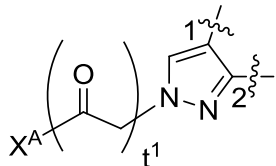
(l) $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкіл})$,

(m) $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$,

(n) $-C(O)O(3-6\text{-членний циклоалкіл})$ і

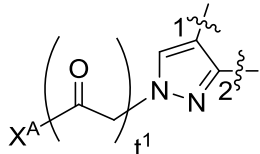
(o) $-C(O)\text{-феніл}$,

при наступних умовах: коли кожний з R^0 , R^{00} , і R^{01} являє собою H, і кільце Q являє собою



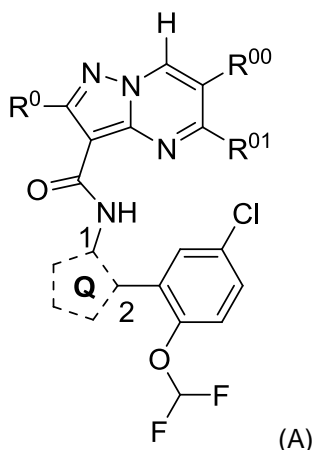
, де t^1 дорівнює 0, то X^A не є метилом, 2-метилпропан-2-олом або тетрагідропіранілом; і, в деяких втіленнях, коли кільце Q являє собою (i), і t^1 дорівнює 0, то X^A не може бути $-NR^aR^b$.

В деяких втіленнях будь-якої формули в даному документі, коли кільце Q являє собою



а t^1 дорівнює 0, піразол не є N-зв'язаним з азотом X^A .

Інший аспект даного винаходу пропонує сполуки формули (00A), також визначені як сполука формули (A):



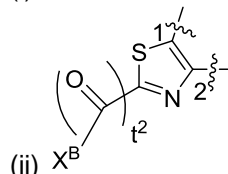
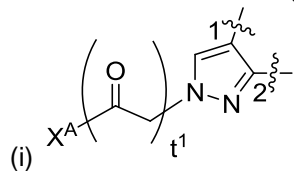
та її стереоізмери і солі, де:

R^{00} являє собою H або CH_3 ;

R^{01} являє собою H або NH_2 ;

R^0 являє собою H або NH_2 ; і

кільце Q являє собою (i) або (ii):



де:

t^1 і t^2 кожний незалежно дорівнює 0 або 1;

X^A і X^B незалежно вибрані з групи, що складається з H, C_1 - C_6 алкілу, $-NR^aR^b$, C_2 - C_5 алкінілу, 3-6-членного циклоалкілу, 6-10-членного арилу, 3-11-членного гетероциклоалкілу, 5-6-членного гетероциклоалкенілу і 5-10-членного гетероарилу;

де якщо будь-який з X^A і X^B незалежно являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_5 алкініл, 3-6-членний циклоалкіл, 6-10-членний арил, 3-11-членний гетероциклоалкіл, 5-6-членний гетероциклоалкеніл і 5-10-членний гетероарил, кожний з X^A і X^B можливо, незалежно заміщений Y^1 , де Y^1 вибраний з наступних:

(a) C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений T^1 , де T^1 вибраний з групи, що складається з OH, галогену, CN, іміно, 3-6-членного циклоалкілу, $-O$ -(C_1 - C_6 алкілу), $-C(O)O$ -(C_1 - C_6 алкілу), $-SO_2$ -(C_1 - C_6 алкілу), $-NR^aR^b$, $-N(+)(R^aR^bR^c)$, де R^c являє собою метил, $-C(O)NR^aR^b$, $-(2\text{-оксоіндолін-1-іл})$, $-OC(O)$ -3-6-членний циклоалкіл і феніл,

де кожний алкіл, циклоалкіл і феніл в T^1 , можливо, заміщений наступними замісниками: OH, C_1 - C_6 алкіл, галоген, CN, оксо, $-NR^aR^b$, феніл або $-O$ -(C_1 - C_6 алкіл), можливо, заміщений OH;

(b) 3-11-членний гетероциклоалкіл, $-(C_1$ - C_6 алкілен)-3-11-членний гетероциклоалкіл, $-C(O)$ -3-11-членний гетероциклоалкіл, $-(C_1$ - C_6 алкілен) $C(O)$ -3-11-членний гетероциклоалкіл або $-OC(O)$ -4-6-членний гетероциклоалкіл;

де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, C_1 - C_6 алкіл, $-(C_1$ - C_6 алкілен)- CF_3 , оксо, $-C(O)$ -(C_1 - C_6 алкіл), $-C(O)O$ -(C_1 - C_6 алкіл), $-C(O)O$ -(C_1 - C_6 алкілен)-феніл, $-SO_2$ -(C_1 - C_6 алкіл), $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-(C_1$ - C_6 алкілен)-феніл або $-C(O)$ -4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений $-NR^aR^b$;

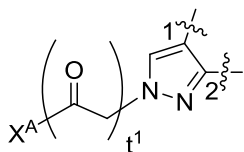
(c) $N(+)(AA)_3$, де кожний AA незалежно являє собою C_1 - C_6 алкіл, можливо, заміщений фенілом;

(d) 3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений OH, галогеном або CN;

(e) CN, галоген або оксо;

(f) $-C(O)$ -(C_1 - C_6 алкіл), $-C(O)O$ -(C_1 - C_6 алкіл), можливо, заміщений наступними замісниками: OH, $-C(O)O$ -(C_1 - C_6 алкілен)-феніл, $-SO_2$ -(C_1 - C_6 алкіл), $-C(O)NR^aR^b$, або $-C(O)$ -4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений $-NR^aR^b$;

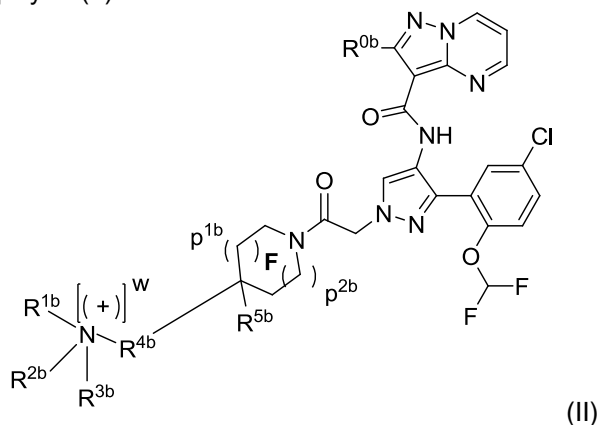
- (g) OH, -O-феніл або -O-(C₁-C₆ алкіл), де алкіл, можливо, заміщений OH або -NR^aR^b;
 (h) феніл, можливо, заміщений OH, галогеном, C₁-C₆ алкілом, CF₃ або CN;
 (i) 5-6-членний гетероарил, можливо, заміщений OH, галогеном, C₁-C₆ алкілом, CF₃ або CN;
 (j) ізоіндолін-2-іл, можливо, заміщений галогеном; і
 5 (k) -NR^aR^b,
 де R^a і R^b незалежно вибрані з наступних:
 (a) H,
 (b) C₁-C₆ алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, нафтиленіл,
 -NR^{az}R^{bz}, -C(O)NR^{az}R^{bz}, оксо, -O-(C₁-C₆ алкіл), феніл, 5-6-членний гетероарил, можливо,
 10 заміщений C₁-C₆ алкілом або галогеном, або бензо[1,3]діоксол-2-іл;
 (c) -(C₁-C₆ алкілен)-3-6-членний циклоалкіл, де алкілен, можливо, заміщений OH, галогеном
 або CN;
 (d) -(C₁-C₆ алкілен)-феніл, де алкілен, можливо, заміщений галогеном, а феніл, можливо,
 заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CF₃, C₁-C₆ алкіл, -O-(C₁-C₆ алкіл) або -O-
 15 феніл;
 (e) -(C₁-C₆ алкілен)-4-6-членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл, можливо,
 заміщений галогеном або C₁-C₆ алкілом;
 (f) -(C₁-C₆ алкілен)-O-феніл, де феніл, можливо, заміщений галогеном, C₁-C₆ алкілом або -O-
 фенілом;
 20 (g) 3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN
 або C₁-C₆ алкіл, можливо, заміщений OH;
 (h) C₂-C₅ алкеніл;
 (i) 4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном,
 (j) -(C₁-C₆ алкілен)-3-6-членний циклоалкіл, заміщений гідроксиметилом,
 25 (k) феніл,
 (l) -C(O)(C₁-C₆ алкіл),
 (m) -C(O)O(C₁-C₆ алкіл),
 (n) -C(O)O(3-6-членний циклоалкіл) і
 (o) -C(O)-феніл,
 30 де кожний з R^{az} і R^{bz} незалежно вибраний з наступних:
 (a) H,
 (b) C₁-C₆ алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, -C(O)OH,
 -C(O)O-(C₁-C₆ алкіл), -C(O)O-(3-11-членний гетероциклоалкіл), -C(O)O-(C₁-C₆ алкіл)-S-(C₁-C₆
 алкіл), -S-(C₁-C₆ алкіл), нафтиленіл, -оксо, -O-(C₁-C₆ алкіл), 5-6-членний гетероарил, можливо,
 35 заміщений C₁-C₆ алкілом або галогеном, або бензо[1,3]діоксол-2-іл або 3-11-членний
 гетероциклоалкеніл, можливо, заміщений оксо;
 (c) -(C₁-C₆ алкілен)-3-6-членний циклоалкіл, де алкілен, можливо, заміщений OH, галогеном
 або CN;
 (d) -(C₁-C₆ алкілен)-феніл, де алкілен, можливо, заміщений галогеном, а феніл, можливо,
 40 заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CF₃, C₁-C₆ алкіл, -O-(C₁-C₆ алкіл), -S-(C₁-C₆)
 алкіл або -O-феніл;
 (e) -(C₁-C₆ алкілен)-4-6-членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл, можливо,
 заміщений галогеном, оксо або C₁-C₆ алкілом;
 (f) -(C₁-C₆ алкілен)-O-феніл, де феніл, можливо, заміщений галогеном, C₁-C₆ алкілом або -O-
 45 фенілом;
 (g) -(C₁-C₆ алкіл)-3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками:
 OH, галоген, CN або C₁-C₆ алкіл, можливо, заміщений OH або CN;
 (h) C₂-C₅ алкеніл;
 (i) 4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном,
 50 (j) -(C₁-C₆ алкілен)-3-6-членний циклоалкіл, заміщений гідроксиметилом,
 (k) феніл,
 (l) -C(O)(C₁-C₆ алкіл),
 (m) -C(O)O(C₁-C₆ алкіл),
 (n) -C(O)O(3-6-членний циклоалкіл) і
 55 (o) -C(O)-феніл,
 при наступних умовах:
 коли кожний з R⁰, R⁰⁰ і R⁰¹ являє собою H, і кільце Q являє собою



, де t^1 дорівнює 0,

то X^A не є метилом, 2-метилпропан-2-олом або тетрагідропіранілом; і, в деяких втіленнях, коли кільце Q являє собою (i), і t^1 дорівнює 0, то X^A не може бути $-NR^aR^b$.

В деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A) або (A) також визначена як сполука формули (II):



(II)

де:

w дорівнює 0 або 1;

R^{0b} являє собою H або NH_2 ;

R^{1b} вибраний з групи, що складається з

a. H,

b. C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, $-O-(C_1-C_6$ алкіл), нафтиленіл, 5-6-членний гетероарил або $-C(O)NR^vR^w$, де R^v і R^w незалежно являють собою H або C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений галогеном,

c. $-(C_1-C_6$ алкілен)-3-6-членний циклоалкіл, де циклоалкіл, можливо, заміщений CN,

d. $-(C_1-C_6$ алкілен)-феніл, де алкіл, можливо, заміщений галогеном, і де феніл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CF_3 , C_1-C_6 алкіл, $-O-(C_1-C_6$ алкіл) або $-O$ -феніл,

e. $-(C_1-C_6$ алкілен)-4-6-членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном або C_1-C_6 алкілом,

f. $-(C_1-C_6$ алкілен)-O-феніл, де феніл, можливо, заміщений галогеном або C_1-C_6 алкілом, або

g. 3-6-членний циклоалкіл;

R^{2b} вибраний з групи, що складається з H, C_1-C_6 алкілу, можливо, заміщений галогеном, або C_2-C_5 алкенілу;

або R^{1b} і R^{2b} разом формують 3-11-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений OH;

R^{3b} відсутній або являє собою метил, де якщо R^{3b} являє собою метил, то азот, до якого він приєднаний, являє собою N^+ , а w дорівнює 1;

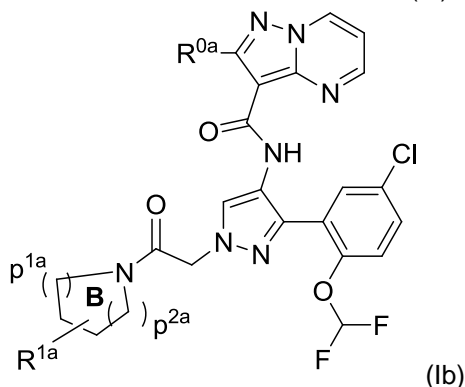
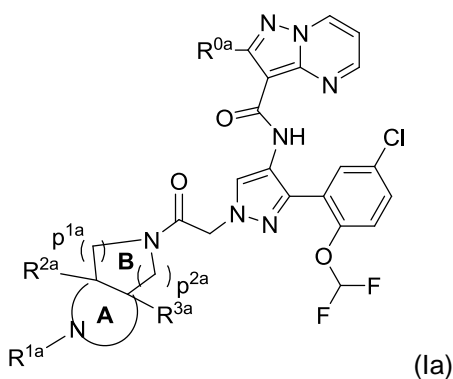
R^{4b} являє собою зв'язок або C_1-C_6 алкілен;

R^{5b} вибраний з групи, що складається з H, OH і фенілу; і

кільце F являє собою 3-7-членний гетероциклоалкіл, де p^{1b} дорівнює 0, 1 або 2, а p^{2b} дорівнює 0, 1 або 2;

де w дорівнює 1, тільки коли R^{3b} являє собою метил.

В деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A) або (A) також визначена як сполука формули (Ia) або формули (Ib):



де:

R^{0a} являє собою H або NH_2 ;

5 R^{1a} зв'язаний з атомом азоту кільця A в (Ia) або зв'язаний з атомом вуглецю кільця B в (Ib) і вибраний з групи, що складається з:

a. H,

b. C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(2-оксоіндолін-1-іл)$, $-OC(O)-3-6-членний$ циклоалкіл, $-OC(O)-4-6-членний$ гетероциклоалкіл або феніл;

10 c. $-(C_1-C_6)$ алкілен- $O-(C_1-C_6)$ алкілен-феніл, де феніл, можливо, заміщений галогеном;

d. $-(C_1-C_6)$ алкілен-3-6-членний циклоалкіл, де циклоалкіл, можливо, заміщений галогеном, OH або CN;

e. $-(C_1-C_6)$ алкілен-4-6-членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: оксо, C_1-C_6 алкіл, $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)-4-6-членний$ гетероциклоалкіл або $-C(O)N(C_1-C_6)$ алкіл(C_1-C_6 алкіл);

f. 4-6-членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений наступними замісниками: оксо, C_1-C_6 алкіл, $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкіл, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)-4-6-членний$ гетероциклоалкіл або $-C(O)N(C_1-C_6)$ алкіл(C_1-C_6 алкіл);

20 g. $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкілен-OH; і

h. $-C(O)O-(C_1-C_6)$ алкілен-феніл;

i. $-NR^aR^b$, де R^a і R^b незалежно вибрані з групи, що складається з H і C_1-C_6 алкілу, можливо, заміщений наступними замісниками: OH, галоген, CN, $-C(O)OH$, феніл і 3-7-членний гетероциклоалкіл;

25 R^{2a} вибраний з групи, що складається з H, C_1-C_6 алкілу, можливо, заміщеного OH і фенілом;

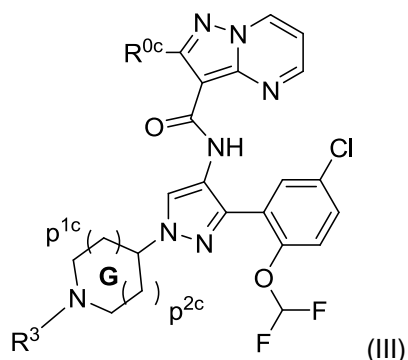
R^{3a} вибраний з групи, що складається з H, C_1-C_6 алкілу, можливо, заміщеного OH і фенілом;

кільце A являє собою 3-7-членний гетероциклоалкіл; і

кільце B являє собою 3-7-членний гетероциклоалкіл або 3-7-членний гетероциклоалкеніл, де p^{1a} дорівнює 0, 1 або 2, а p^{2a} дорівнює 0, 1 або 2,

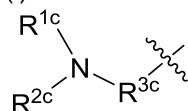
30 за умови, що кільце A і кільце B разом формують 6-11-членний біциклічний гетероциклоалкіл.

В деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A) або (A) також визначена як сполука формули (III):



де:
 R^{0c} являє собою H або NH_2 ;
 R^3 являє собою (i) або (ii):

(i)



де:
 R^{1c} вибраний з групи, що складається з H, C_1-C_6 алкілу, $-(C_1-C_6 \text{ алкіл})$ -фенілу, $-C(O)-(C_1-C_6 \text{ алкілу})$, $-C(O)$ -фенілу і 4-6-членного гетероциклоалкілу;

R^{2c} являє собою H або C_1-C_6 алкіл; і

R^{3c} являє собою зв'язок або C_1-C_6 алкілен, можливо, заміщений оксо; або

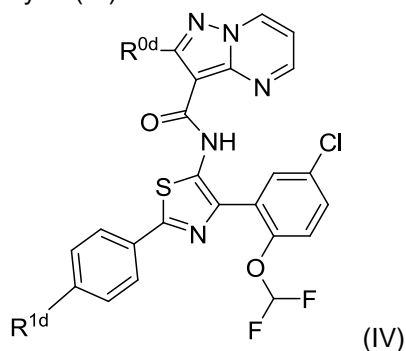
R^{1c} і R^{2c} разом формують 3-11-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений C_1-C_6 алкіл, оксо або $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -феніл; або

R^{1c} і R^{3c} разом формують 3-7-членний гетероциклоалкіл;

(ii) H; C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений OH, $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ алкілом})$, фенілом або $-O-(C_1-C_6 \text{ алкілен})$ -фенілом; $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-C(O)O(C_1-C_6 \text{ алкіл})$; або 4-6-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений $-C(O)(C_1-C_6 \text{ алкілом})$; і

кілце G являє собою 3-7-членний гетероциклоалкіл, де p^{1c} дорівнює 0, 1 або 2, а p^{2c} дорівнює 0, 1 або 2.

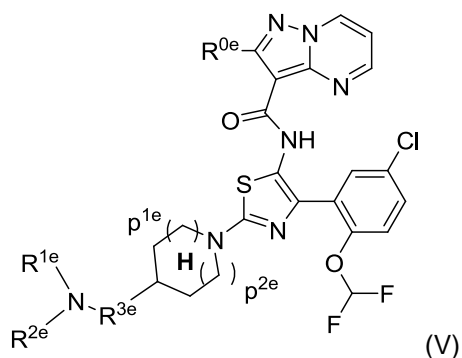
В деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A) або (A) також визначена як сполука формули (IV):



де:
 R^{0d} являє собою H або NH_2 ;

R^{1d} являє собою 3-11-членний гетероциклоалкіл або $-C(O)$ -3-11-членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений C_1-C_6 алкілом, CF_3 або фтором, або R^{1d} являє собою $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-NR^vR^w$, де R^v і R^w незалежно являють собою H або C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений галогеном.

В деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A) або (A) також визначена як сполука формули (V):



де:

R^{0e} являє собою H або NH_2 ;

R^{1e} вибраний з групи, що складається з

5

a. H,

b. C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений галогеном, CN або фенолом,

c. $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-3-6\text{-членний циклоалкіл}$, де циклоалкіл, можливо, заміщений CN,

d. $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-4-6\text{-членний гетероциклоалкіл}$, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений C_1-C_6 алкіл;

10

R^{2e} являє собою H або C_1-C_6 алкіл;

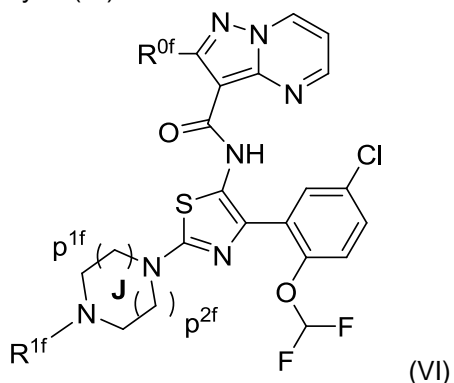
або R^{1e} і R^{2e} разом формують 3-11-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном або $-NR^vR^w$, де R^v і R^w незалежно являють собою H або C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений галогеном;

R^{3e} являє собою зв'язок або C_1-C_6 алкілен, можливо, заміщений оксо; і

15

кільце H являє собою 3-7-членний гетероциклоалкіл, де p^{1e} дорівнює 0, 1 або 2, а p^{2e} дорівнює 0, 1 або 2.

В деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A) або (A) також визначена як сполука формули (VI):



20

де:

R^{0f} являє собою H або NH_2 ;

R^{1f} вибраний з групи, що складається з C_1-C_6 алкілу, можливо, заміщеного галогеном,

$-C(O)OH$, оксетан-3-ілметилу, 3-6-членного циклоалкілу, 3-11-членного гетероциклоалкілу, $-S-$ (C_1-C_6 алкілу), 5-10-членного гетероарилу або фенолу або 3-11-членного гетероциклоалкенілу,

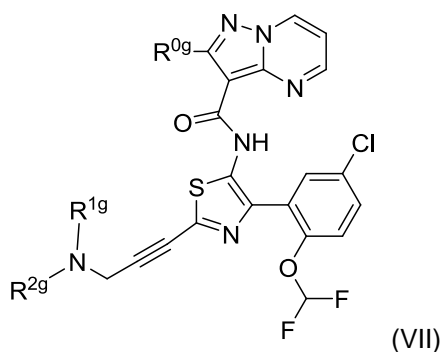
25

можливо, заміщений оксо; і

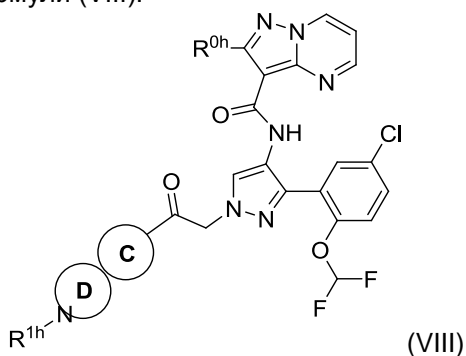
кільце J являє собою 6-7-членний гетероциклоалкіл, де p^{1f} дорівнює 1 або 2, а p^{2f} дорівнює 1 або 2.

В деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A) або (A) також визначена як сполука

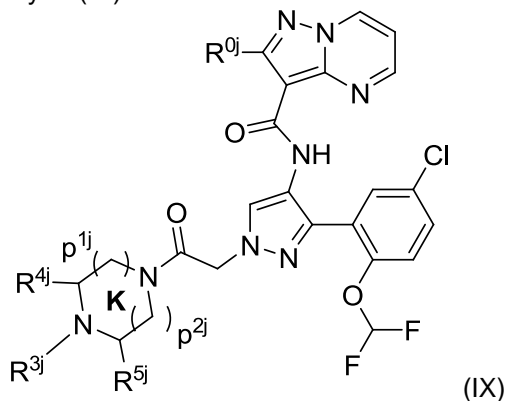
формули (VII):



- де:
 R^{0g} являє собою H або NH_2 ;
 R^{1g} вибраний з групи, що складається з C_1 - C_6 алкілу;
 R^{2g} вибраний з групи, що складається з C_1 - C_6 алкілу.
 В деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A) або (A) також визначена як сполука формули (VIII):

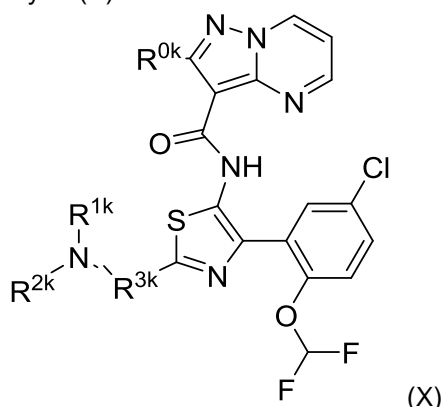


- де:
 R^{0h} являє собою H або NH_2 ;
 R^{1h} вибраний з групи, що складається з H і C_1 - C_6 алкілу, можливо, заміщеного CN, 3-6-членного циклоалкілу або 4-6-членного гетероциклоалкілен- $C(O)O$ -(C_1 - C_6 алкілен)-фенілу;
 кільце C являє собою 3-7-членний циклоалкіл або 3-7-членний гетероциклоалкіл; і
 кільце D являє собою 3-7-членний гетероциклоалкіл, заміщений на єдиному азоті R^{1h} ; і
 за умови, що кільця C і D разом формують 3-11-членний спірогетероциклоалкіл.
 В деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A) або (A) також визначена як сполука формули (IX):



- де:
 R^{0j} являє собою H або NH_2 ;
 R^{3j} вибраний з групи, що складається з H і C_1 - C_6 алкілу, можливо, заміщеного OH, 3-6-членного циклоалкілу, $-O$ -(C_1 - C_6 алкілу), $-O$ -(C_1 - C_6 алкілу)-OH, $-SO_2$ -(C_1 - C_6 алкілу) і фенілу, де феніл, можливо, заміщений CN;
 R^{4j} вибраний з групи, що складається з H і C_1 - C_6 алкілу, можливо, заміщеного OH;
 або R^{3j} і R^{4j} разом формують 4-6-членний гетероциклоалкіл;
 R^{5j} вибраний з групи, що складається з H і C_1 - C_6 алкілу; і
 кільце K являє собою 6-7-членний гетероциклоалкіл, де p^{1j} дорівнює 1 або 2, а p^{2j} дорівнює 1 або 2.

В деяких втіленнях сполука формули (00A), (0A) або (A) також визначена як сполука формули (X):



де:

R^{0k} являє собою H або NH_2 ;

R^{1k} вибраний з групи, що складається з

a. H,

b. C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений галогеном, CN або фенілом,

c. $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-3-6\text{-членний циклоалкіл}$, де циклоалкіл, можливо, заміщений CN,

d. $-(C_1-C_6 \text{ алкілен})-4-6\text{-членний гетероциклоалкіл}$, де гетероциклоалкіл, можливо, заміщений C_1-C_6 алкілом;

R^{2k} вибраний з групи, що складається з H і C_1-C_6 алкілу;

або R^{1k} і R^{2k} разом формують 3-11-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений галогеном; C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений OH; або $-NR^vR^w$, де R^v і R^w незалежно являють собою H або C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений галогеном; і

R^{3k} являє собою зв'язок, метилен або $-C(=O)-$.

В деяких втіленнях X^A і X^B незалежно вибрані з групи, що включає 3-6-членний циклоалкіл, 6-10-членний арил, 5-6-членний гетероциклоалкеніл і 5-10-членний гетероарил, де кожний з X^A і X^B , можливо, незалежно заміщений Y^1 .

В деяких втіленнях X^A або X^B являє собою 3-11-членний гетероциклоалкіл, можливо, заміщений Y^1 .

В деяких втіленнях кільце Q являє собою (i). В деяких втіленнях кільце Q являє собою (ii).

В деяких втіленнях t^1 дорівнює 0. В деяких втіленнях t^1 дорівнює 1.

В деяких втіленнях кожний з R^0 , R^{00} і R^{01} являє собою H.

В деяких втіленнях R^0 являє собою NH_2 .

В деяких втіленнях кільце Q являє собою (i), t^1 дорівнює 0 або 1, і кожний з R^0 , R^{00} і R^{01} являє собою H.

В деяких втіленнях кільце Q являє собою (ii), t^2 дорівнює 0 або 1, і кожний з R^0 , R^{00} і R^{01} являє собою H.

В деяких втіленнях кільце Q являє собою (i), t^1 дорівнює 1, і X^A являє собою NR^aR^b , де кожний з R^a і R^b незалежно являє собою H, C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений 5-6-членним гетероарилом, або 3-6-членний циклоалкіл, можливо, заміщений OH, галогеном, CN, або C_1-C_6 алкіл, можливо, заміщений OH.

В деяких втіленнях кільце Q являє собою (i), t^1 дорівнює 0, і X^A являє собою C_1-C_6 алкіл або 3-6-членний циклоалкіл, де X^A , можливо, заміщений $-NR^aR^b$, де R^a і R^b незалежно являють собою H або C_1-C_6 алкіл.

В деяких втіленнях сполуку вибрано з таблиці 1 або з прикладів 1-468.

Також запропонована фармацевтична композиція, що містить 5-хлор-2-дифторметоксифенілпіразолопіримідинову сполуку, описану в даному документі, таку як сполуку формули (00A), (0A) або (A) або її субформули, і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або ексципієнт.

Також запропоновано застосування 5-хлор-2-дифторметоксифенілпіразолопіримідинової сполуки, описаної в даному документі, такої як сполука формули (00A), (0A) або (A) або її субформули, в терапії.

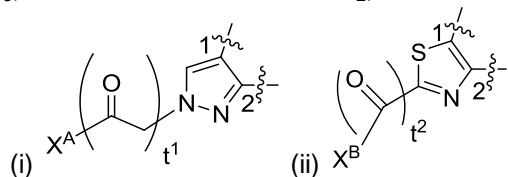
Також запропоновано застосування 5-хлор-2-дифторметоксифенілпіразолопіримідинової сполуки, описаної в даному документі, такої як сполука формули (00A), (0A) або (A) або її субформули, в лікуванні запального захворювання, такого як астма.

Також запропоновано застосування 5-хлор-2-дифторметоксифенілпіразолопіримідинової сполуки, описаної в даному документі, такої як сполука формули (00A), (0A) або (A) або її субформули, у виготовленні медикаменту для лікування запального захворювання, такого як астма.

- 5 Також запропоновано 5-хлор-2-дифторметоксифенілпіразолопіримідинову сполуку, описану в даному документі, таку як сполуку формули (00A), (0A) або (A) або її субформули, для застосування в лікуванні запального захворювання, такого як астма.

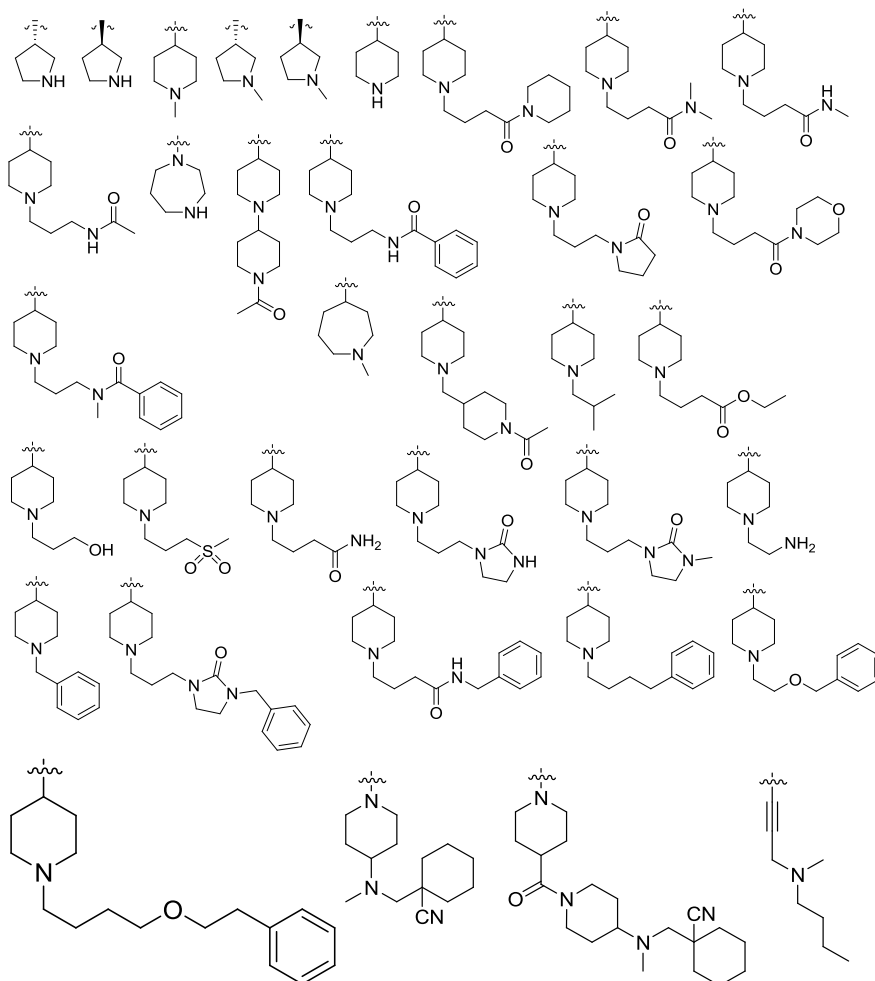
- 10 Також запропонований спосіб профілактики, лікування або зменшення у пацієнта тяжкості захворювання або стану, що реагує на інгібування активності Янус-кінази, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості 5-хлор-2-дифторметоксифенілпіразолопіримідинової сполуки, описаної в даному документі, такої як сполука формули (00A), (0A) або (A) або її субформули. У деяких втіленнях захворювання або стан являє собою астму. У деяких втіленнях Янус-кіназа являє собою JAK1. У деяких втіленнях сполуку вводять шляхом інгаляції.

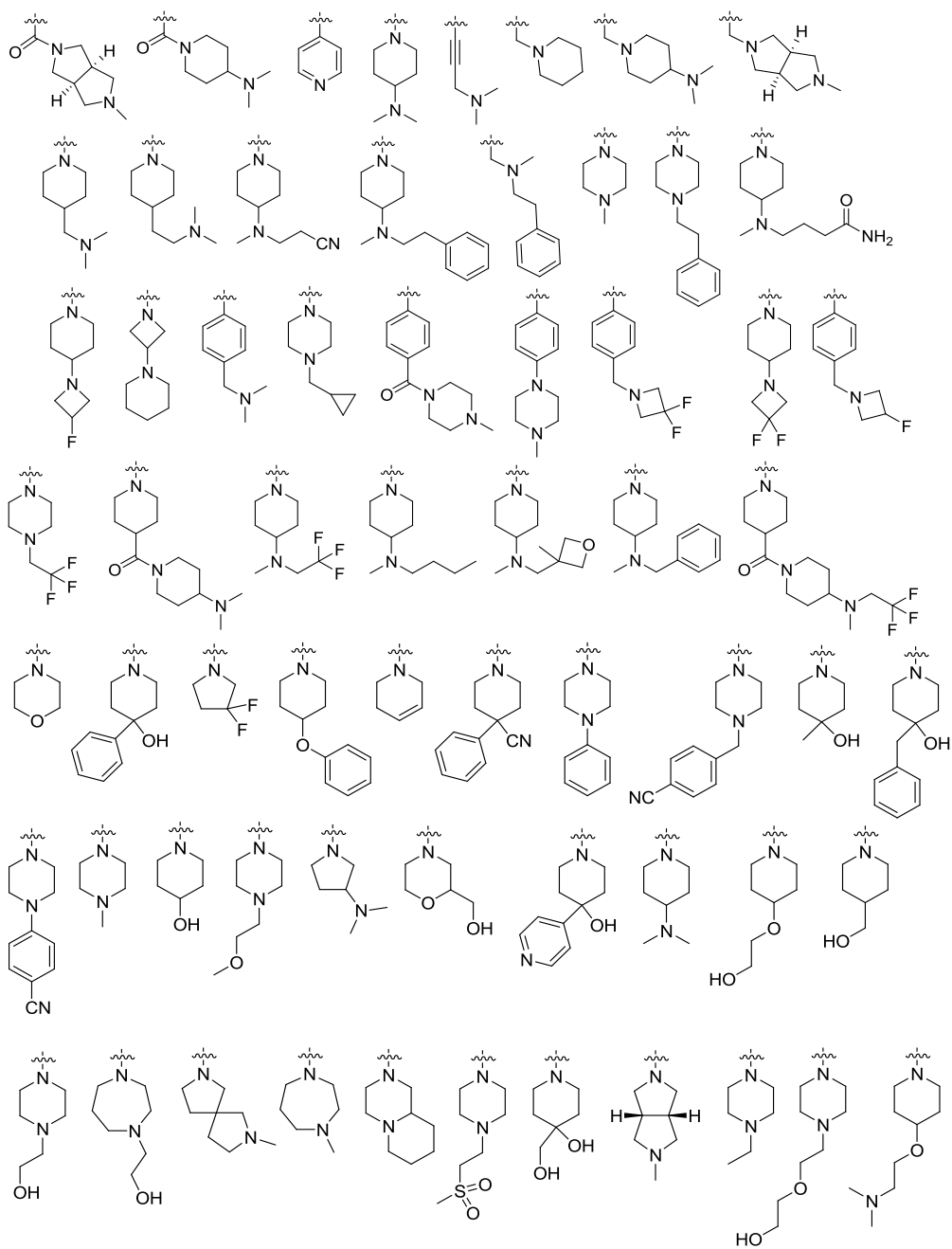
- 15 В деяких втіленнях, таких як сполука формули (00A), (0A) або (A), R^{00} являє собою H або CH_3 ; R^{01} являє собою H або NH_2 ; R^0 являє собою H або NH_2 ; а кільце Q являє собою (i) або (ii):

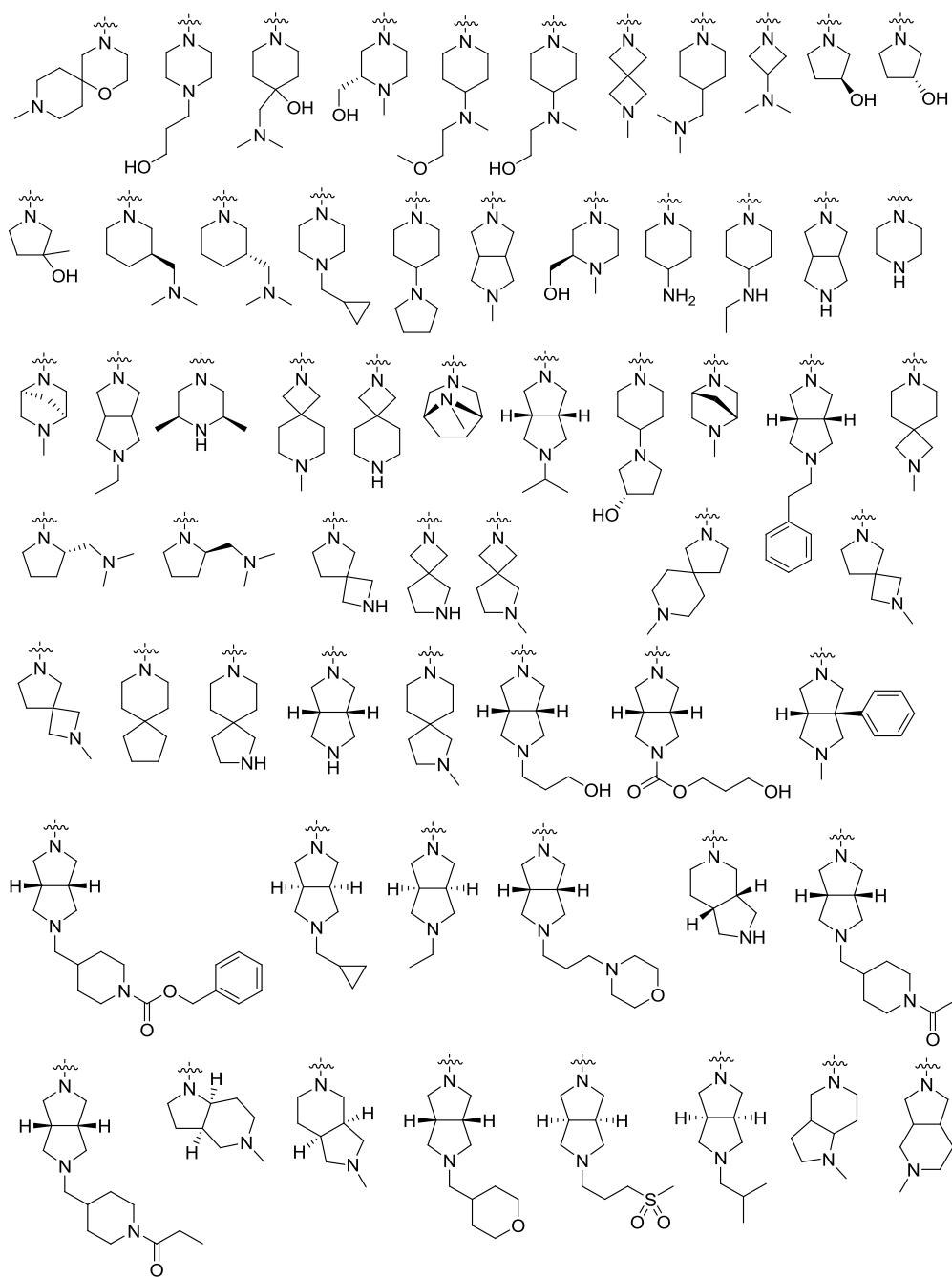


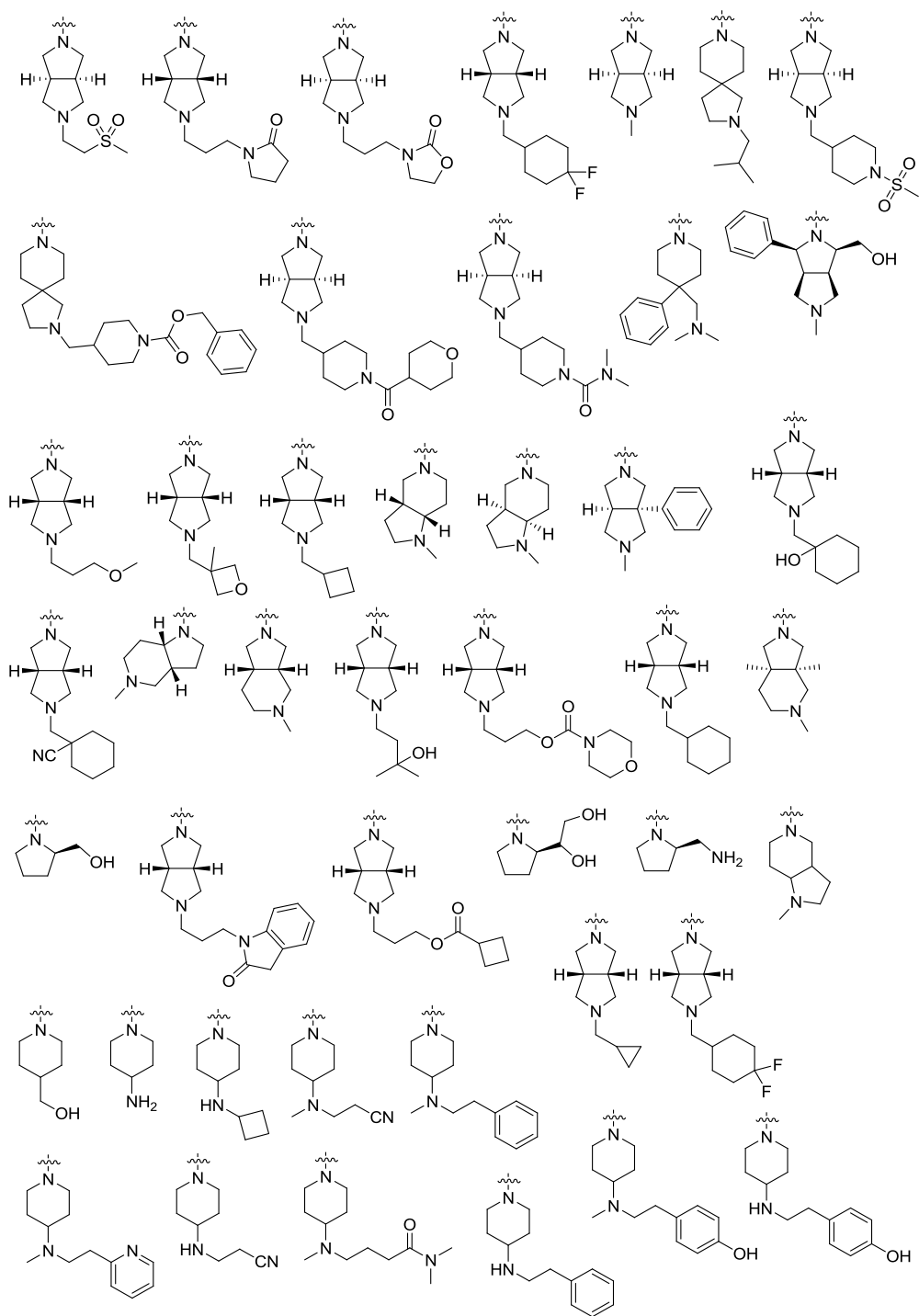
де кожний з t^1 і t^2 незалежно дорівнює 0 або 1, і кожний з X^A і X^B незалежно вибраний з групи, що складається з:

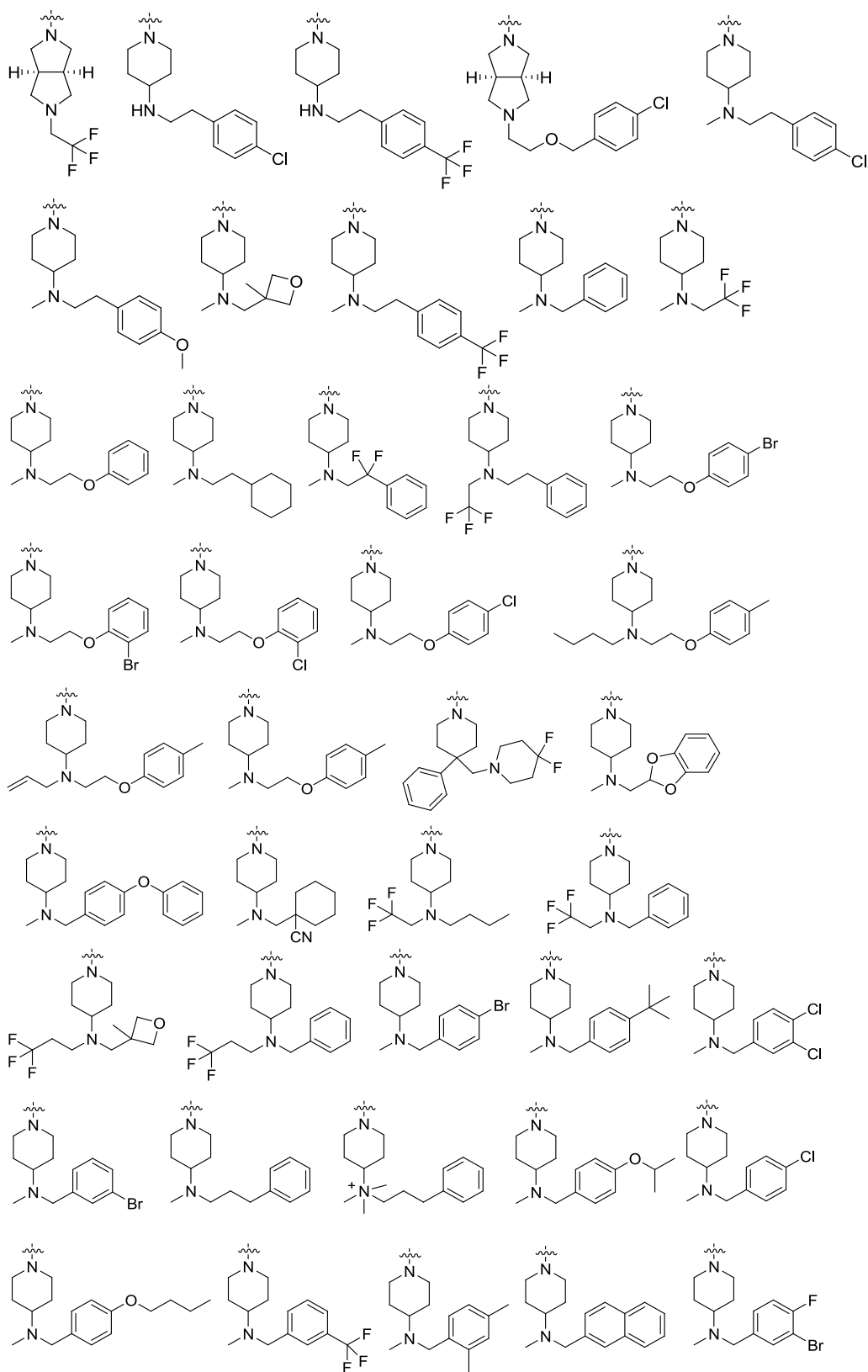
20

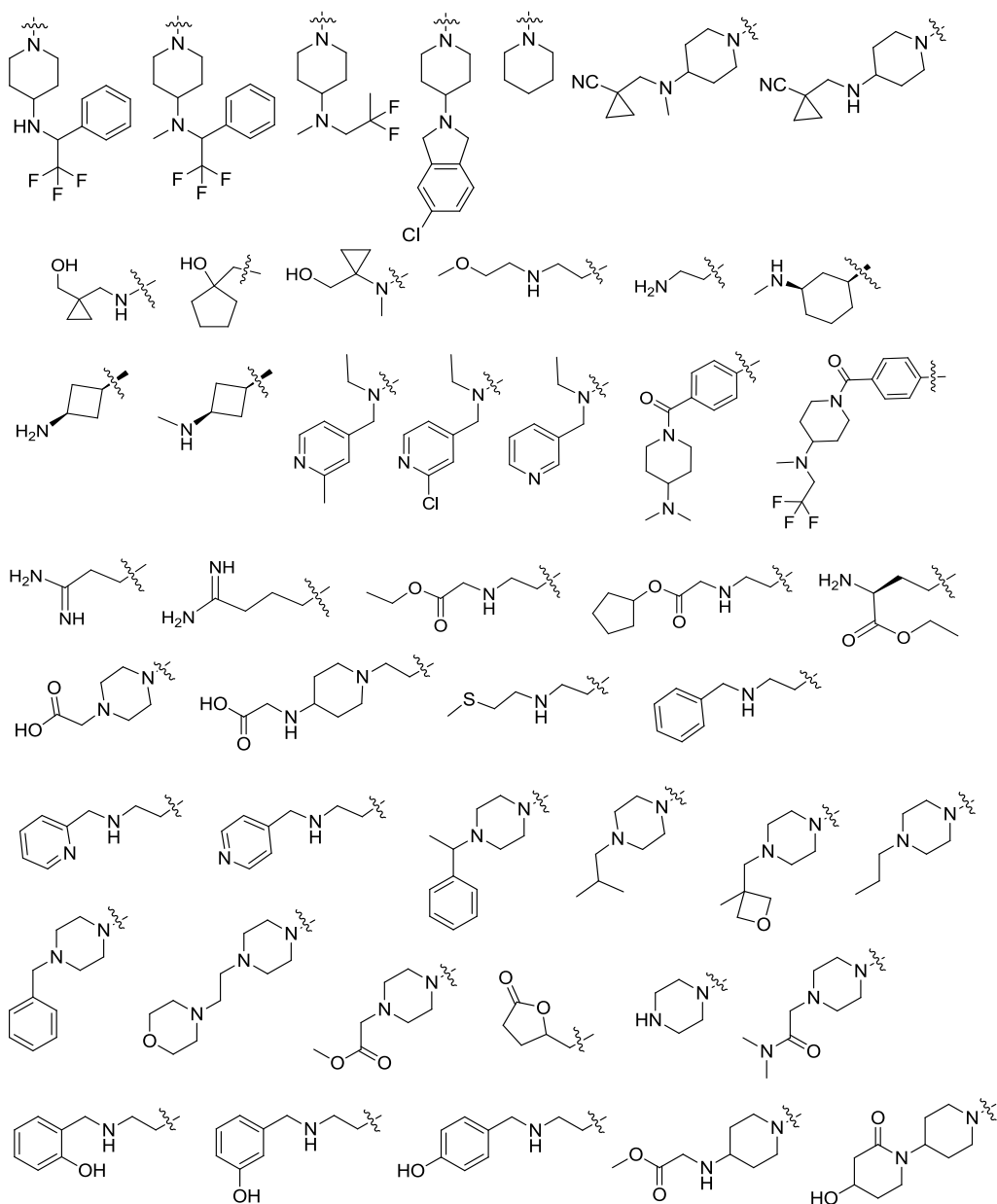


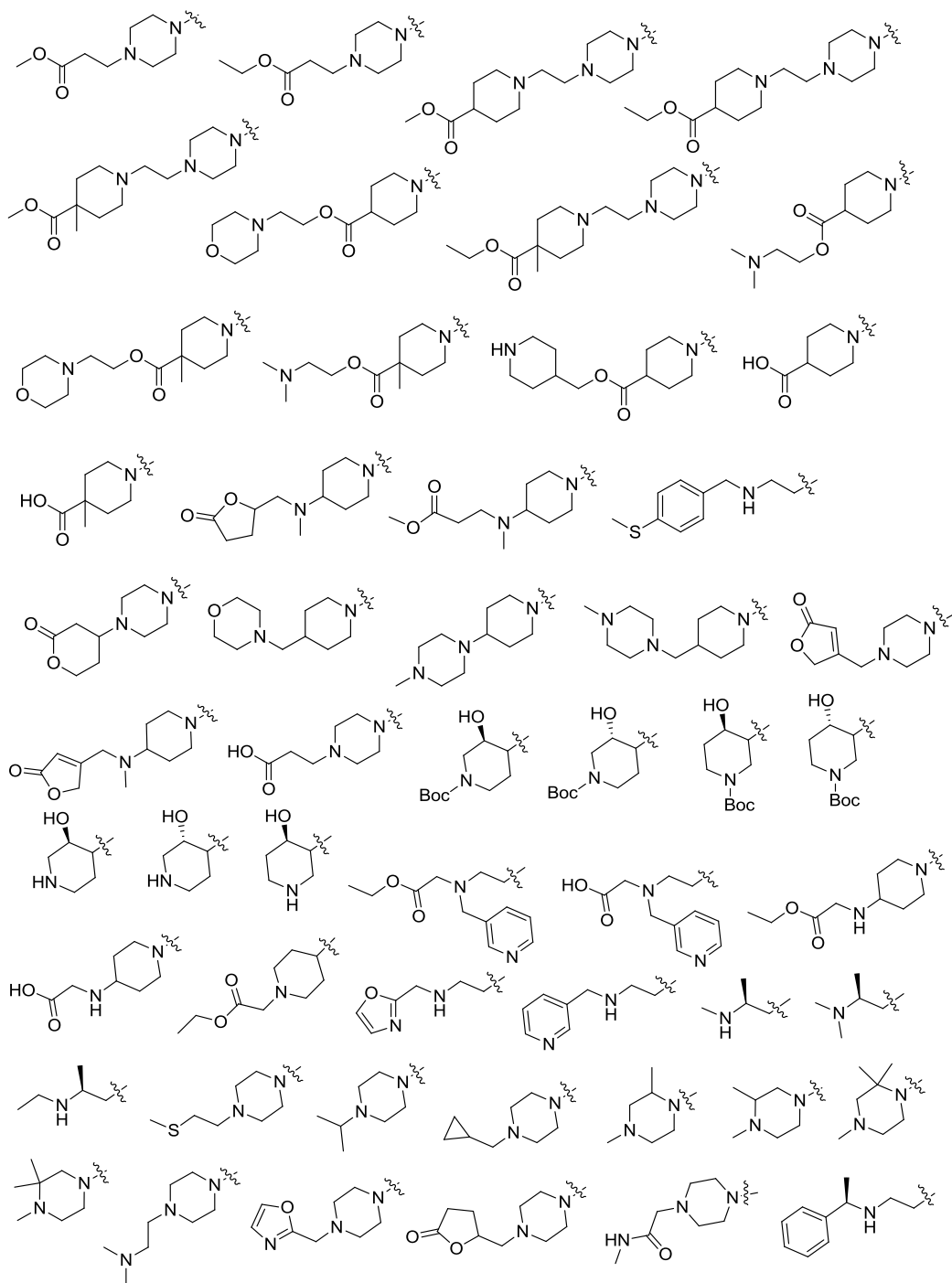


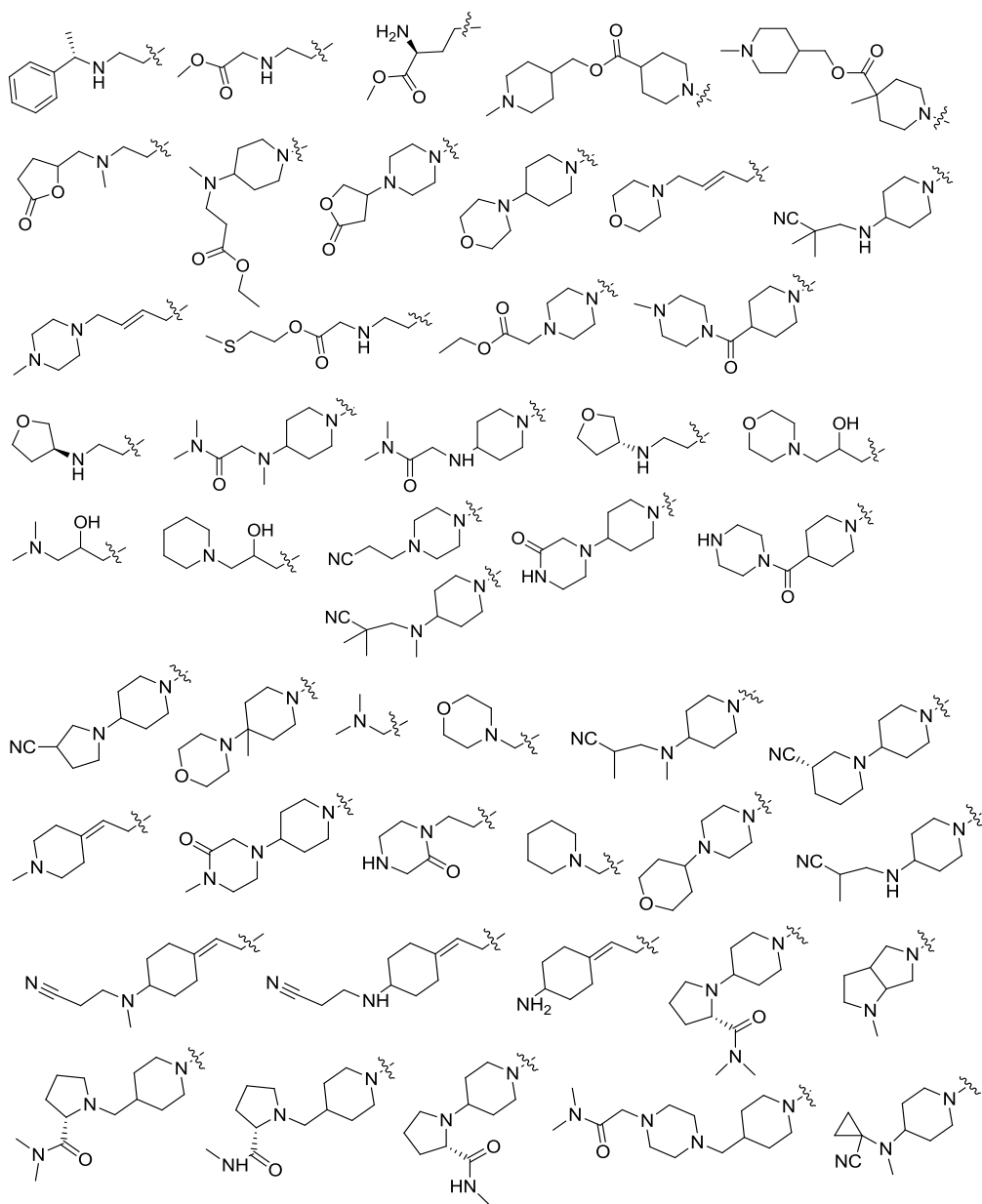


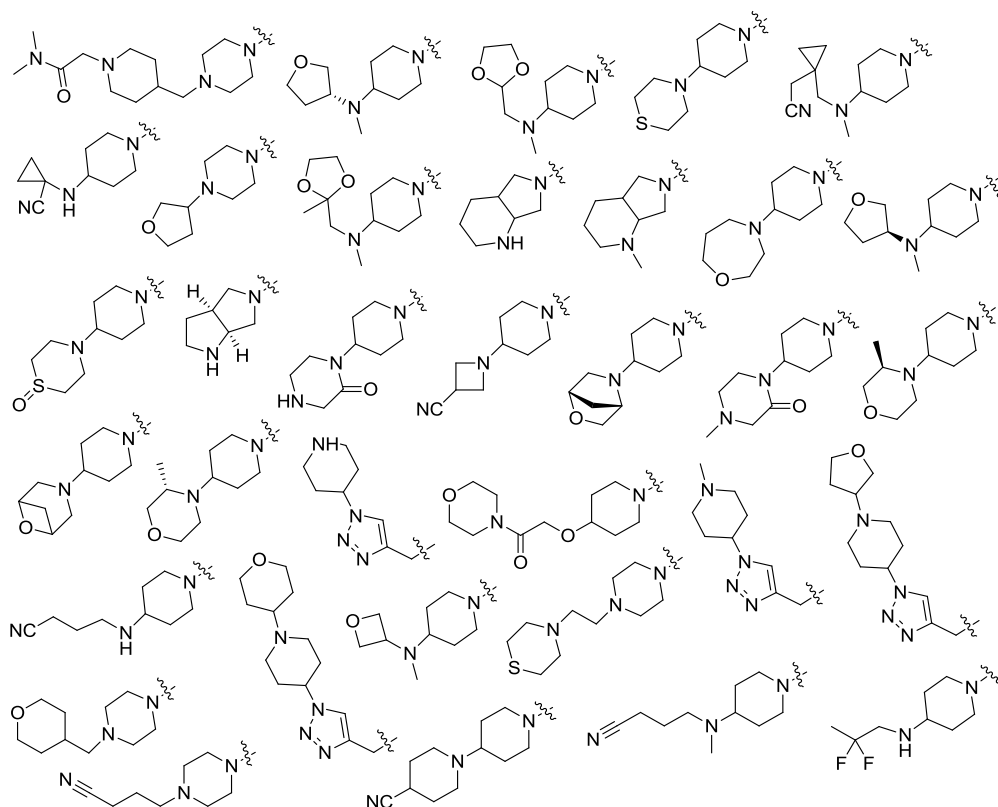




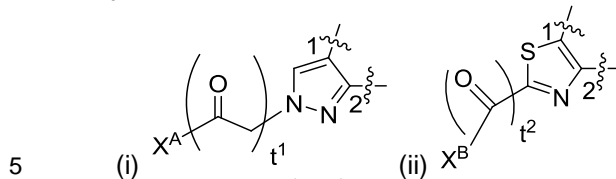




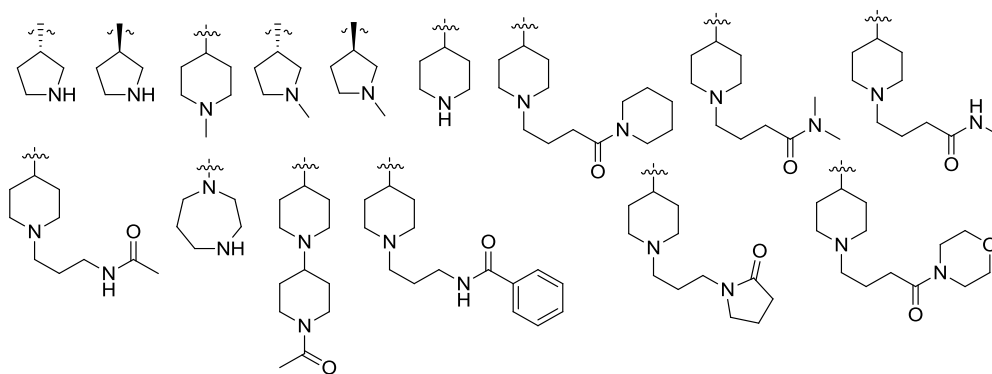


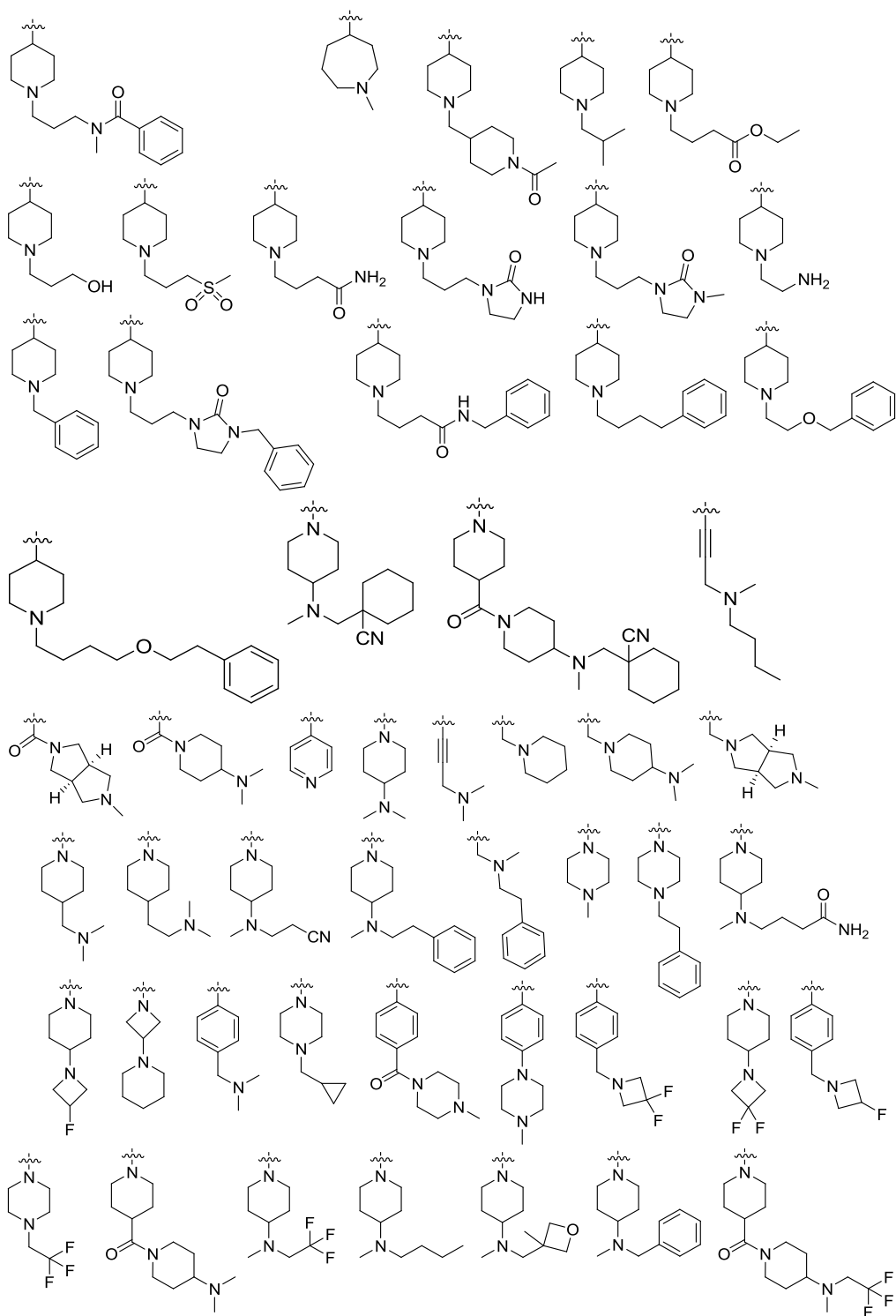


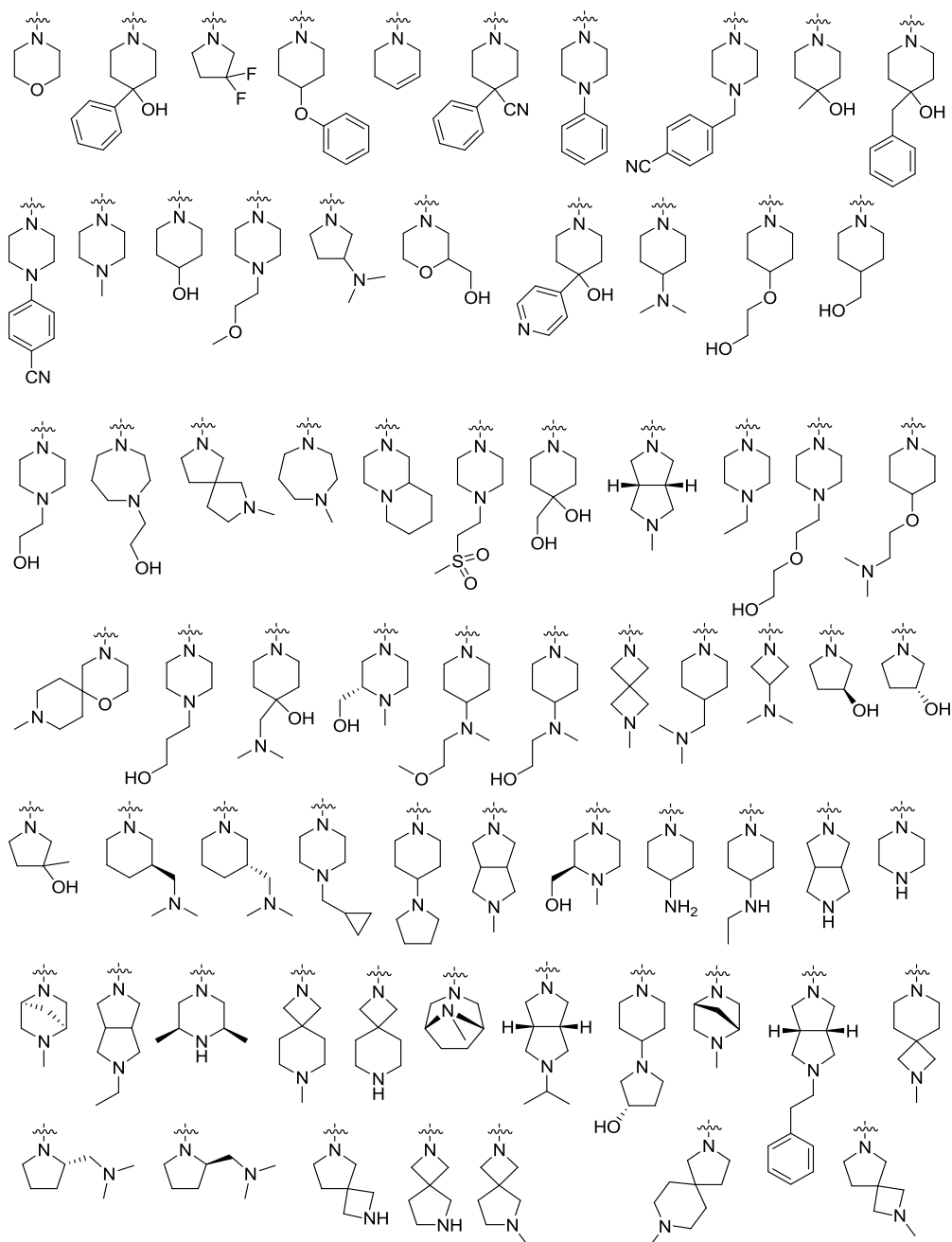
В деяких втіленнях, таких як сполука формули (00A), (0A) або (A), R^{00} являє собою H або CH_3 ; R^{01} являє собою H або NH_2 ; R^0 являє собою H або NH_2 ; а кільце Q являє собою (i) або (ii):

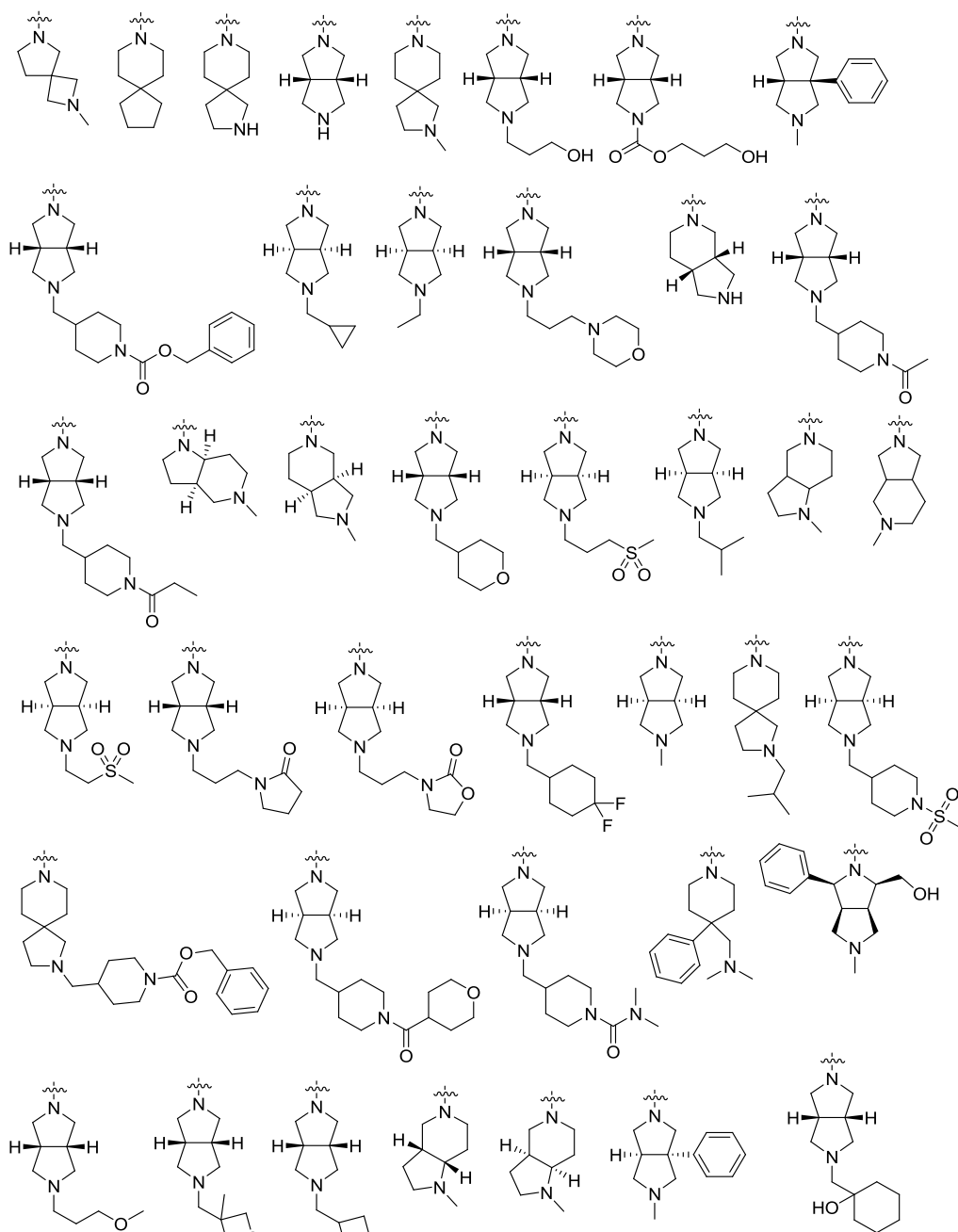


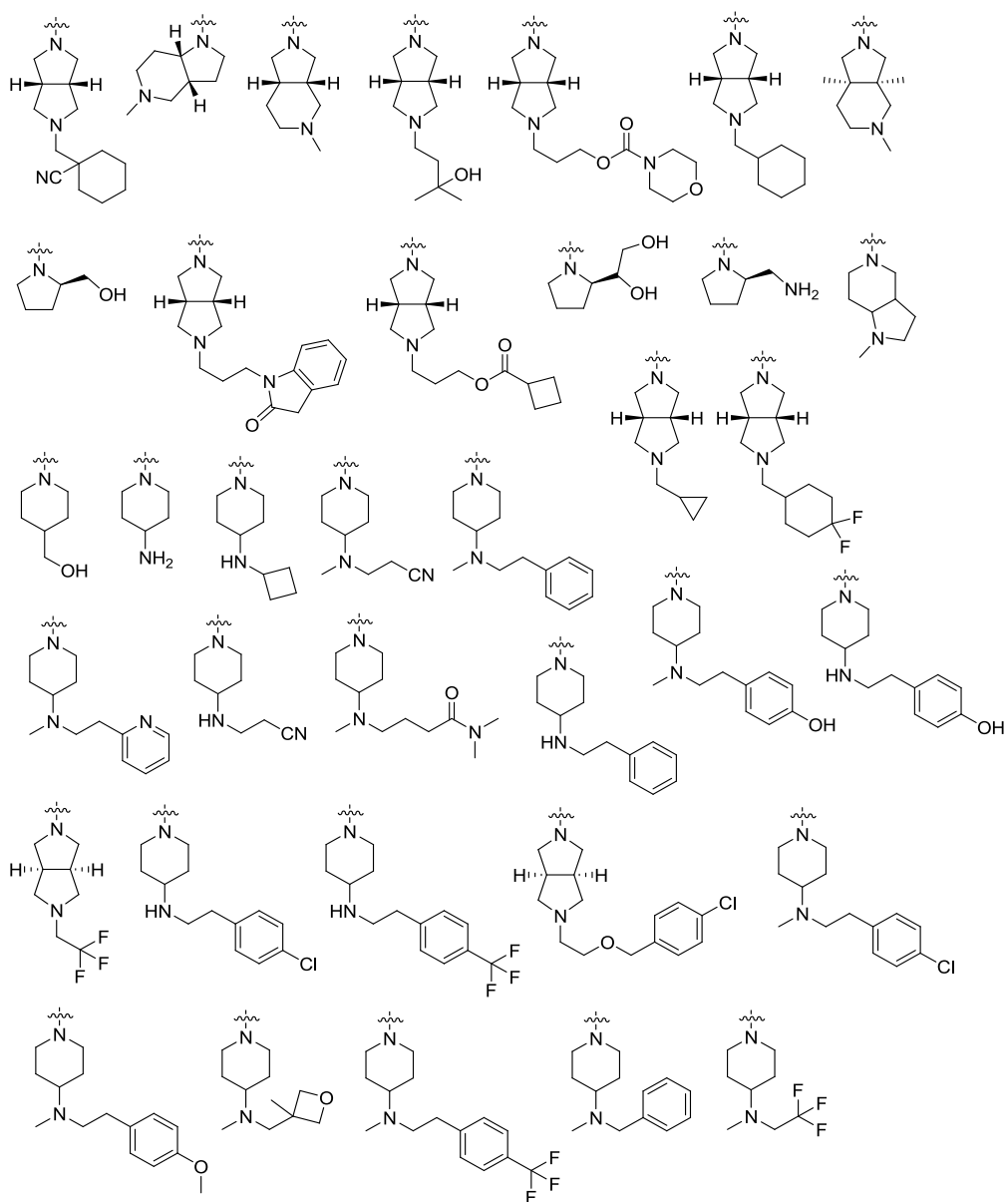
де кожний з t^1 і t^2 незалежно дорівнює 0 або 1, і кожний з X^A і X^B незалежно вибраний з групи, що складається з:

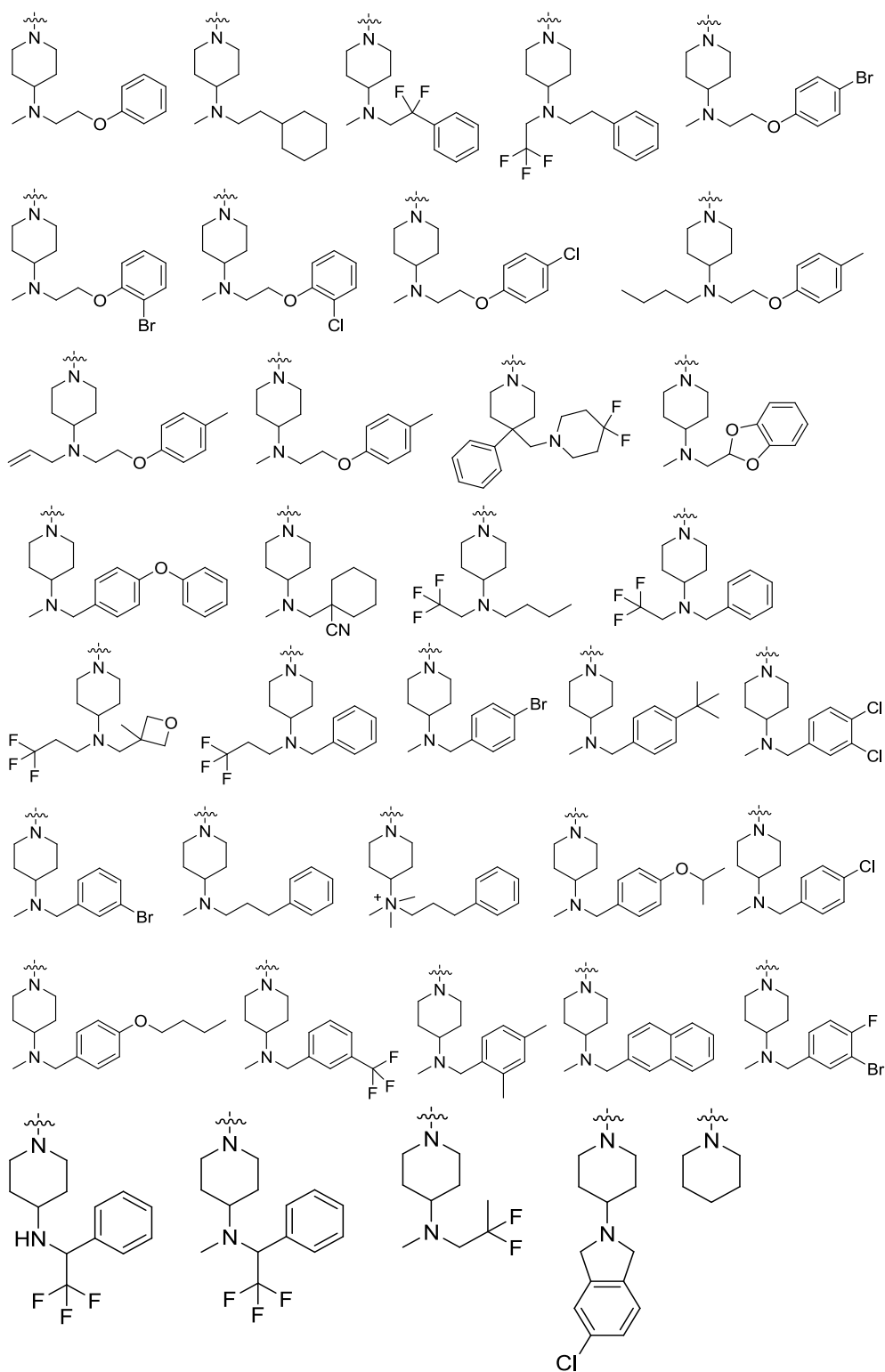


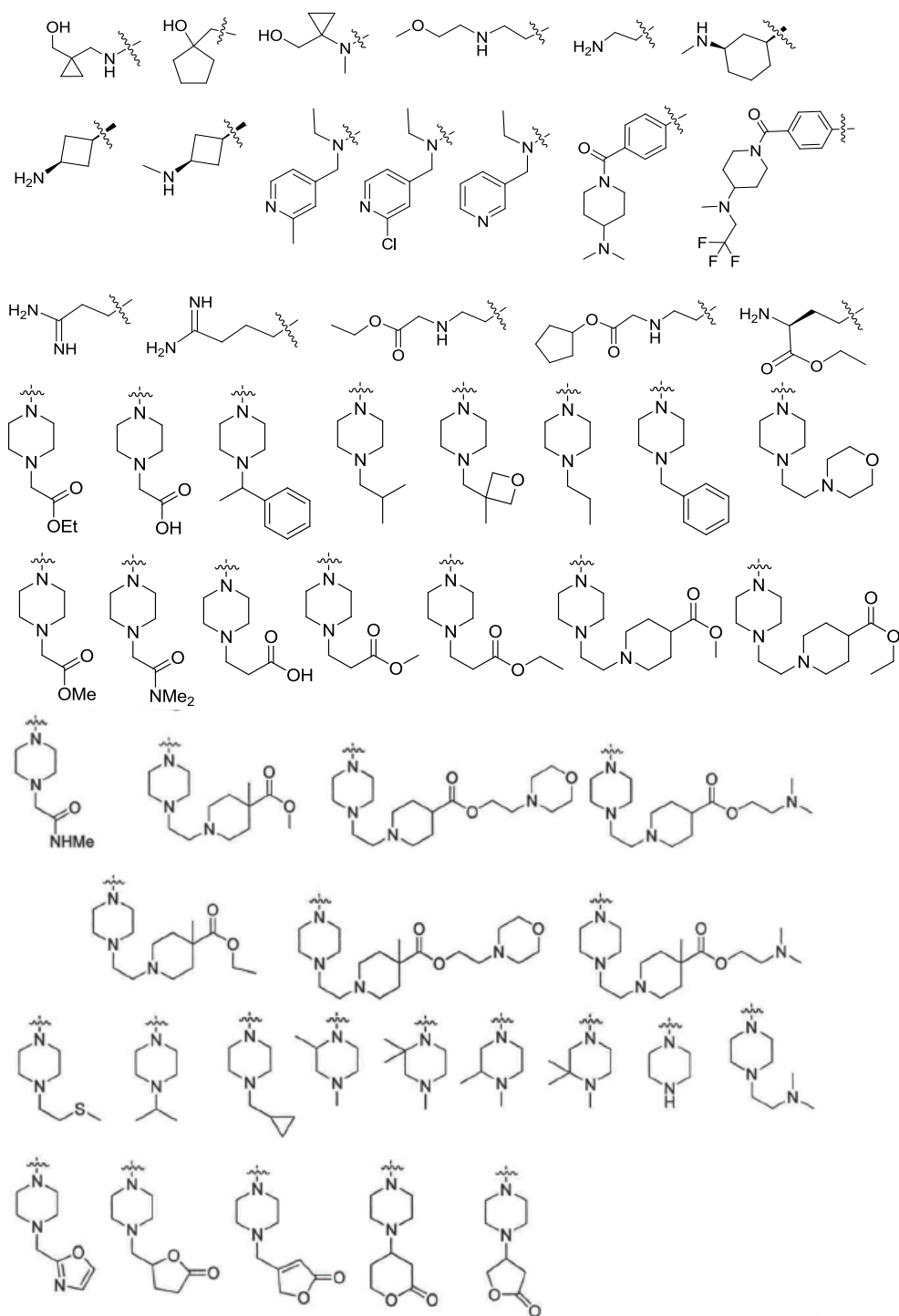












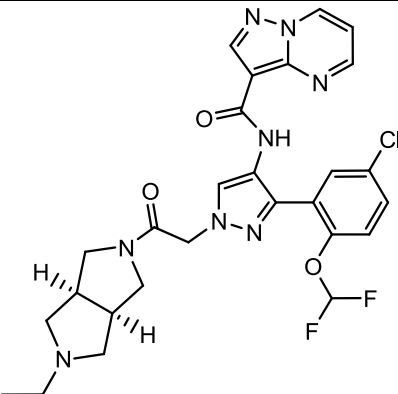
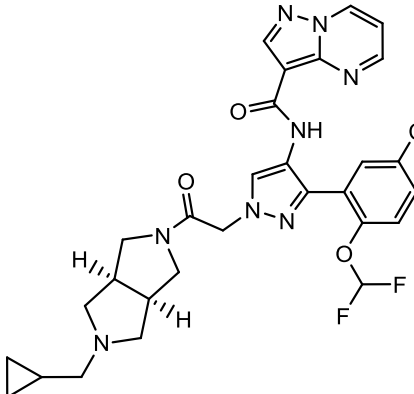
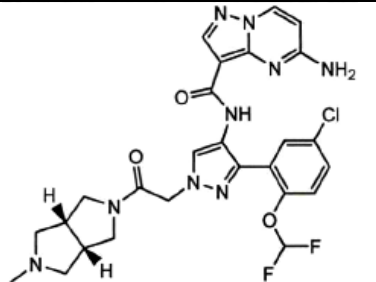
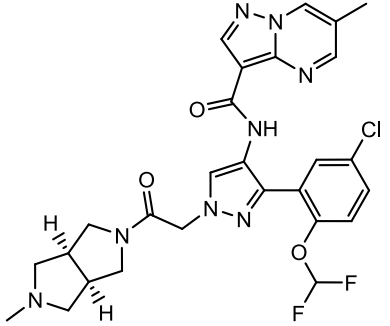
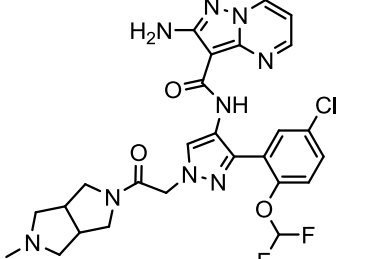
5 У будь-якому втіленні в даному документі одна і більш ніж одна з сполук з WO 2011/003065 виключені.

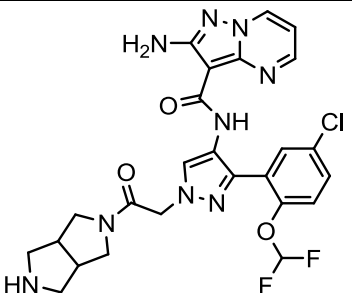
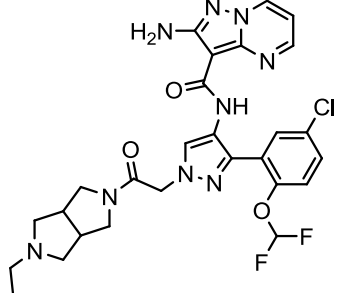
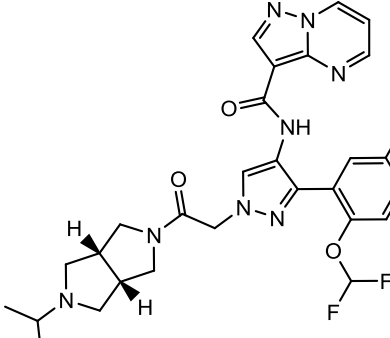
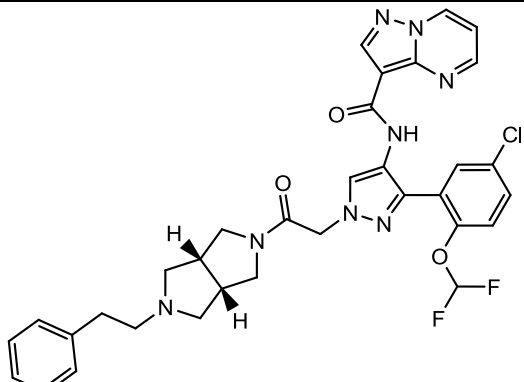
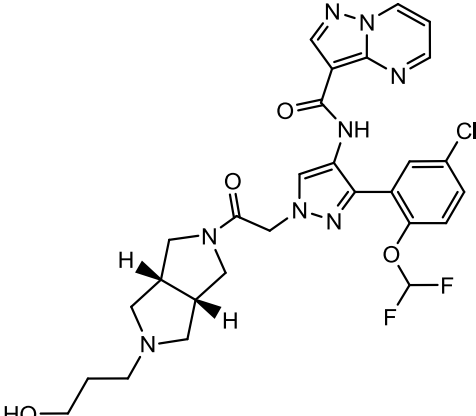
Також запропоновано сполуку, вибрану з прикладів 1-468 або таблиці 1 або будь-якої їх комбінації. Якщо між структурою і хімічною назвою існує будь-яка невідповідність, то структура переважає.

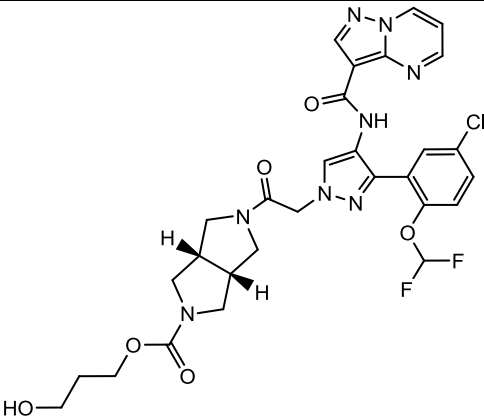
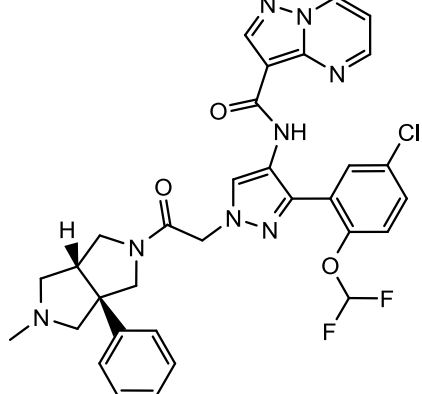
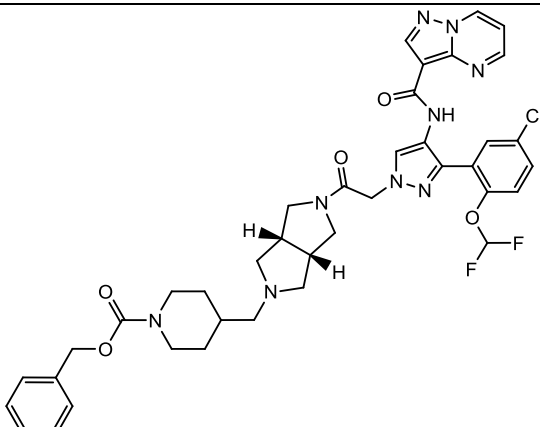
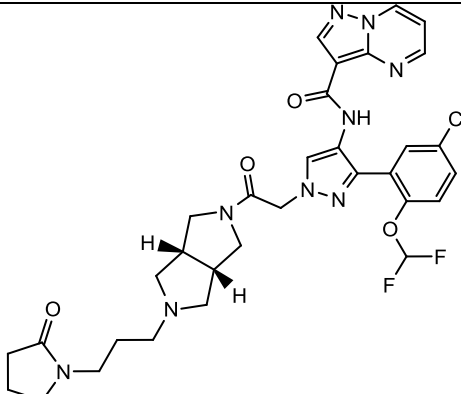
10

Ілюстративні сполуки згідно з даним винаходом

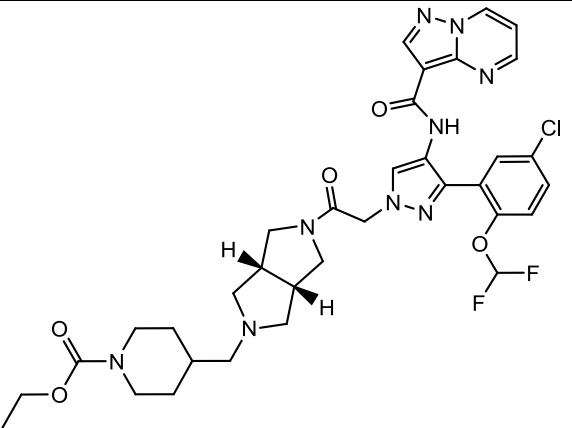
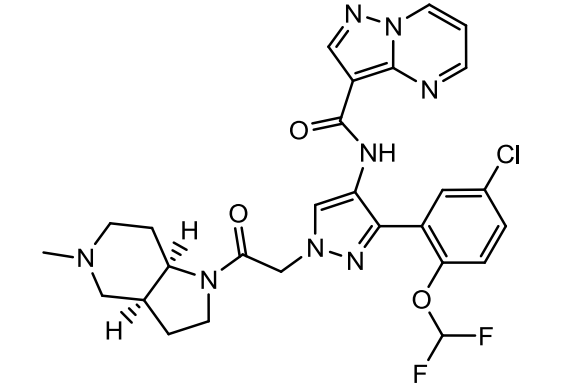
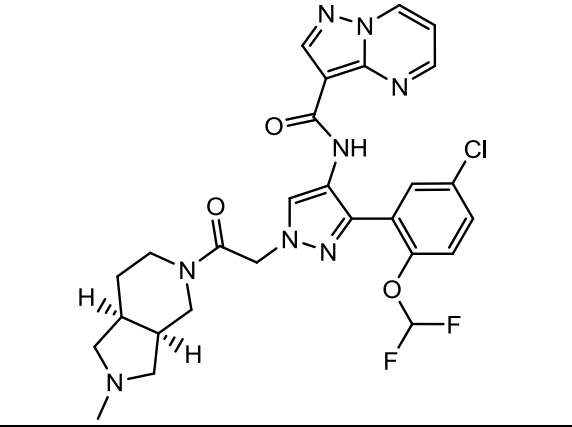
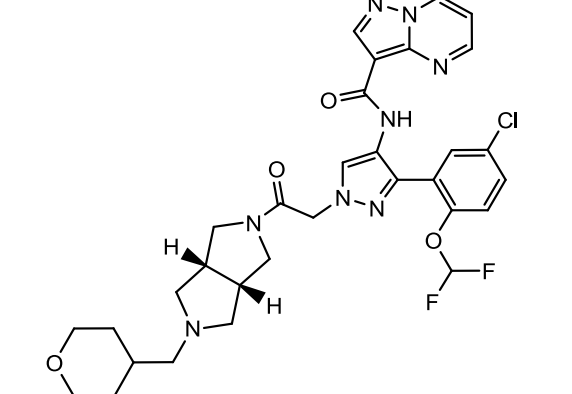
Пр.	Структура	Назва
1		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(4-піперидил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
2		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(4-піперидил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
3		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-метил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
4		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-гексагідро-1H-піроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

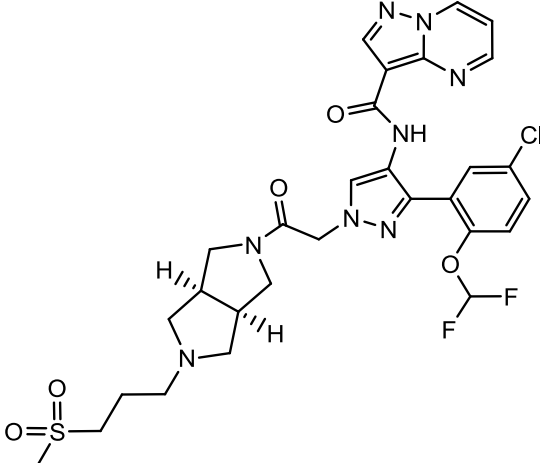
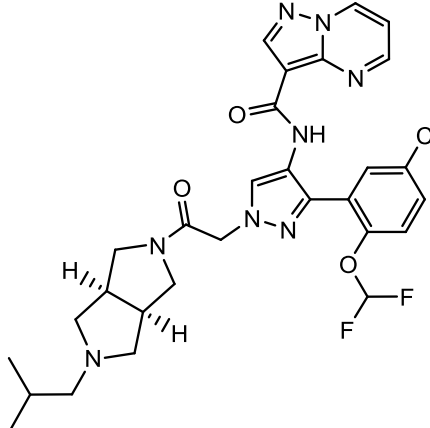
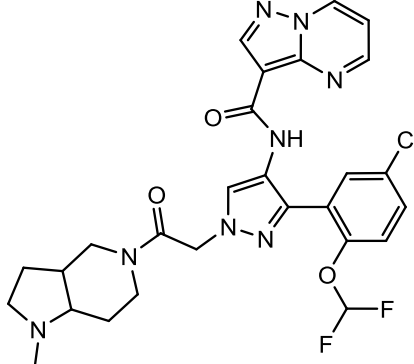
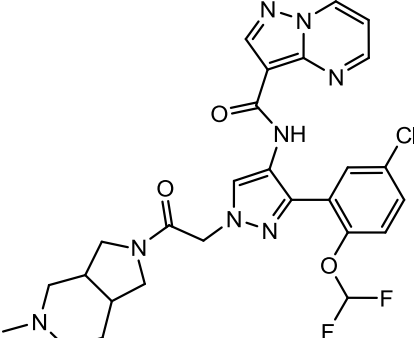
5		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-етил-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
6		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(циклопропілметил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
7		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-метил-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]-5-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
8		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-метил-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]-6-метил-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
9		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2-метил-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

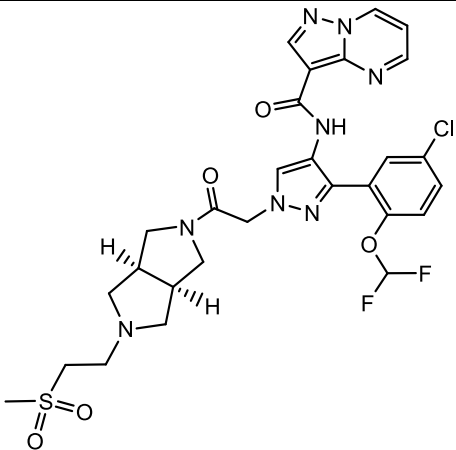
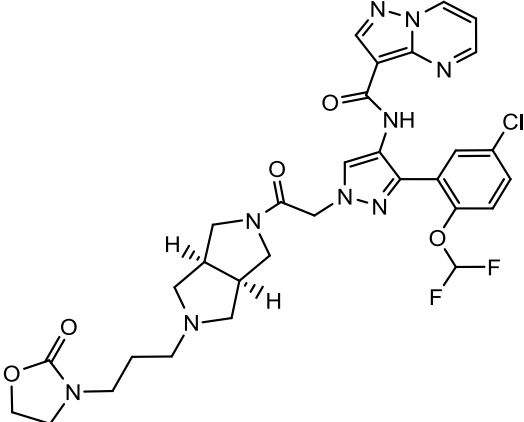
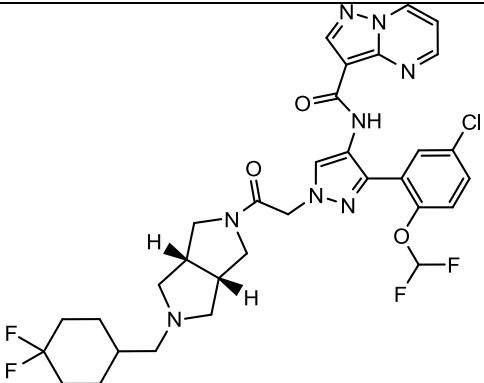
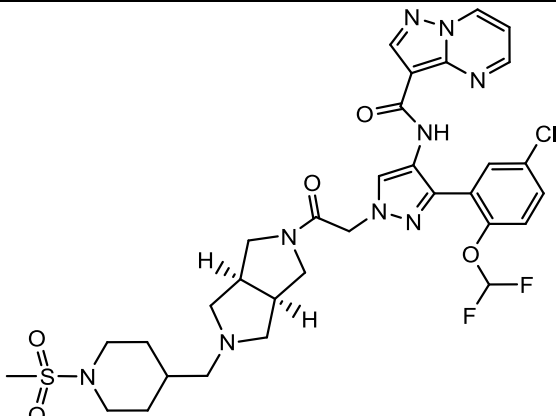
10		N-[1-[2-(2,3,3a,4,6,6a-гексагідро-1H-піроло[3,4-с]пірол-5-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]-2-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
11		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2-етил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
12		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-ізопропіл-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
13		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(2-фенілетил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
14		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(3-гідроксипропіл)-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

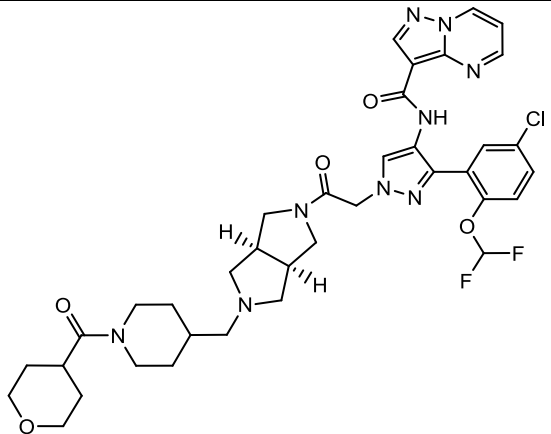
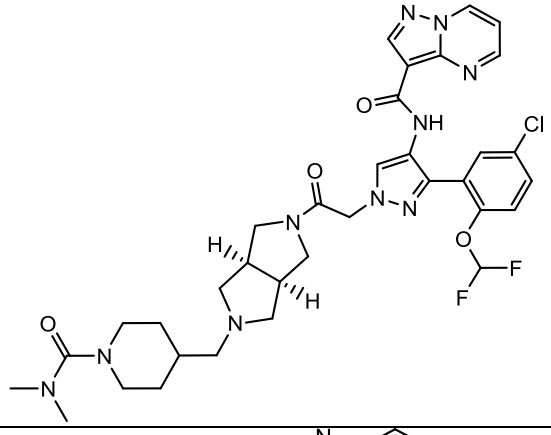
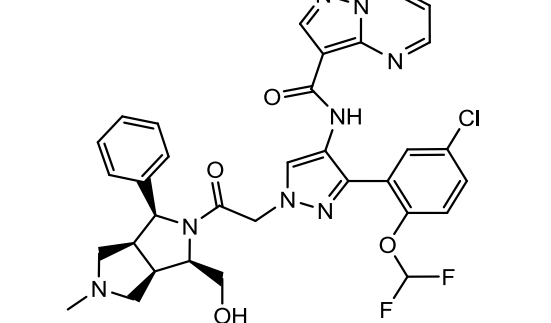
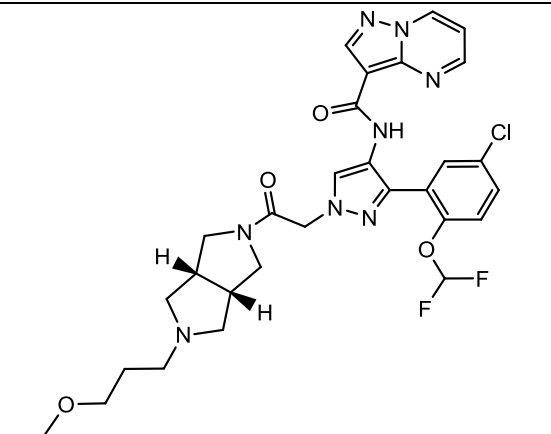
15		3-гідроксипропіл (3aR,6aS)-2-[2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]ацетил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-карбоксилат
16		N-[1-[2-[(3aR,6aR)-2-метил-3a-феніл-3,4,6,6a-тетрагідро-1H-піроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
17		бензил 4-[[[(3aR,6aS)-5-[2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]ацетил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат
18		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

19		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(3-морфолінопропіл)-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
20		N-[1-[2-[(3aR,7aS)-2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагідропіроло[3,2-с]піридин-1-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
21		N-[1-[2-[(3aS,7aR)-1,2,3,3а,4,6,7,7а-октагідропіроло[3,4-с]піридин-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
22		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[(1-ацетил-4-піперидил)метил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

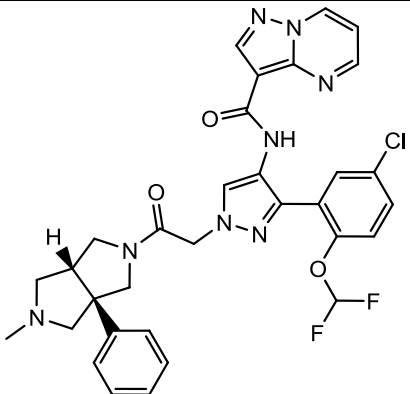
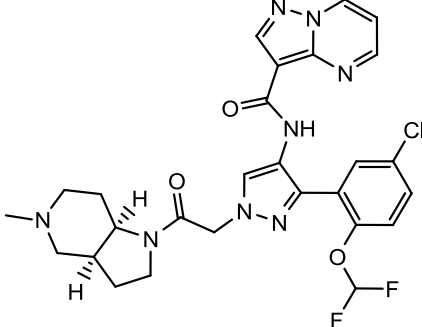
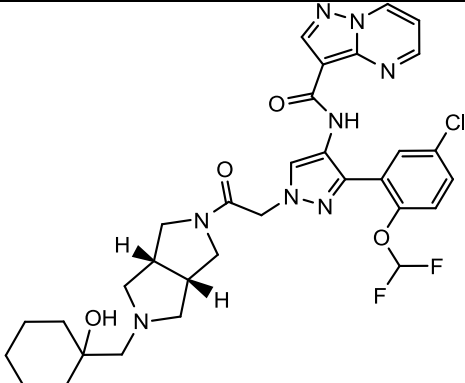
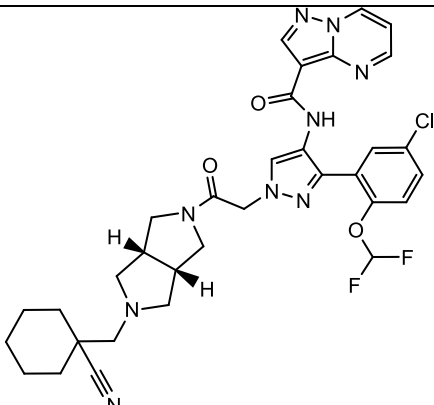
23		Етил-4-[[[(3aS,6aR)-5-[2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]ацетил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат
24		N-[1-[2-[(3aS,7aR)-5-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагідро-2H-піроло[3,2-с]піридин-1-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
25		N-[1-[2-[(3aR,7aS)-2-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
26		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(тетрагідропіран-4-ілметил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

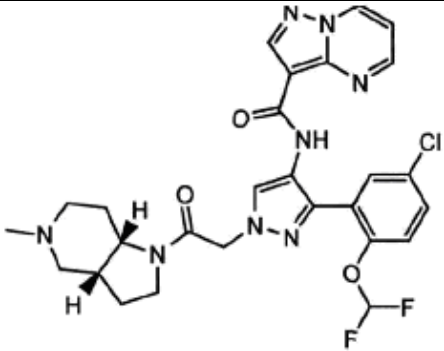
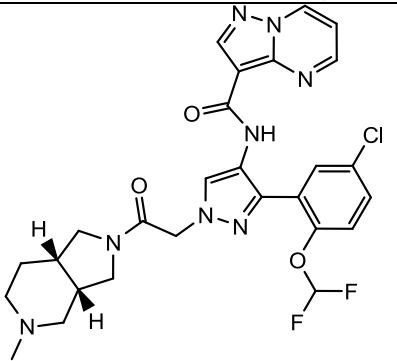
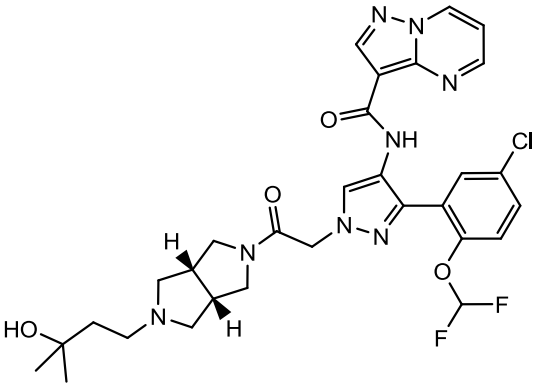
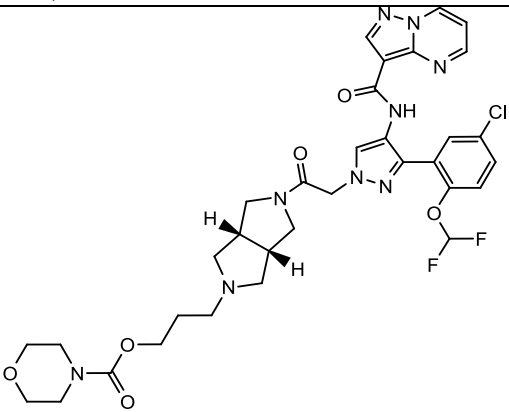
27		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(3-метилсульфонілпропіл)-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
28		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-ізобутил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
29		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(1-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагідро-2H-піроло[3,2-с]піридин-5-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
30		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(5-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-2-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

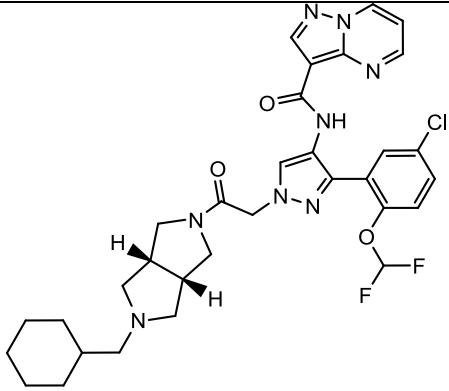
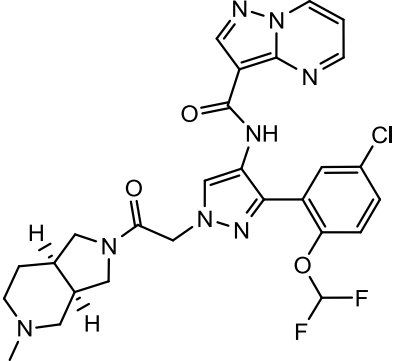
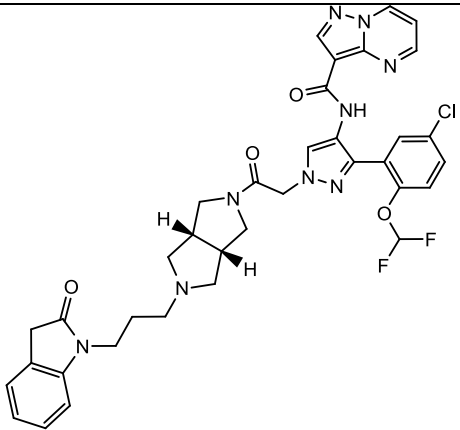
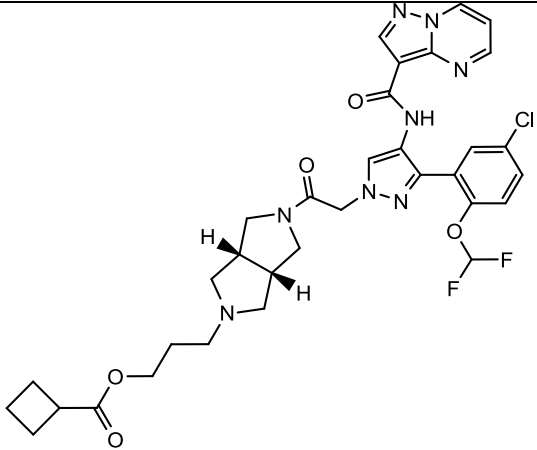
31		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(2-метилсульфонілетил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
32		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[3-(2-оксооксазолідин-3-іл)пропіл]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
33		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
34		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[(1-метилсульфоніл-4-піперидил)метил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

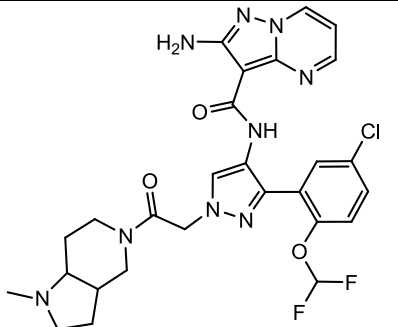
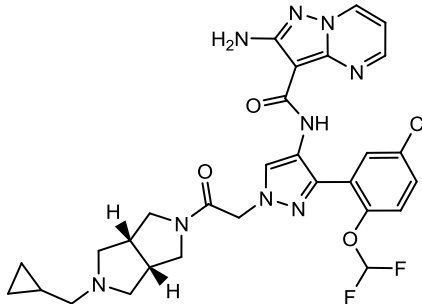
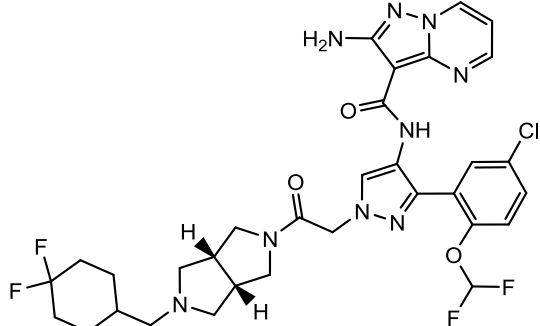
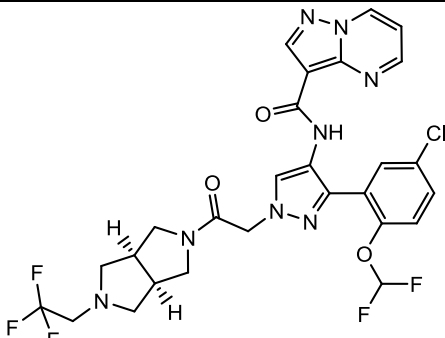
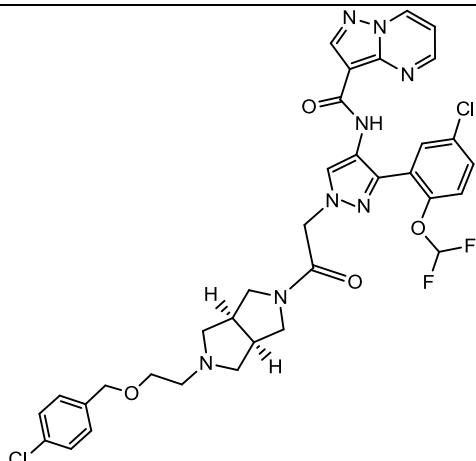
35		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[[1-(тетрагідропіран-4-карбоніл)-4-піперидил]метил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
36		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[[1-(диметилкарбамоїл)-4-піперидил]метил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
37		N-[1-[2-[(3aS,4S,6R,6aR)-6-(гідроксиметил)-2-метил-4-феніл-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
38		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(3-метоксипропіл)-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

39		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
40		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(циклобутилметил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
41		N-[1-[2-[(3aR,7aS)-1-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагідро-2H-піроло[3,2-с]піридин-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
42		N-[1-[2-[(3aS,7aR)-1-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагідро-2H-піроло[3,2-с]піридин-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
43		N-[1-[2-[(3aS,6aS)-2-метил-3a-феніл-3,4,6,6a-тетрагідро-1H-піроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

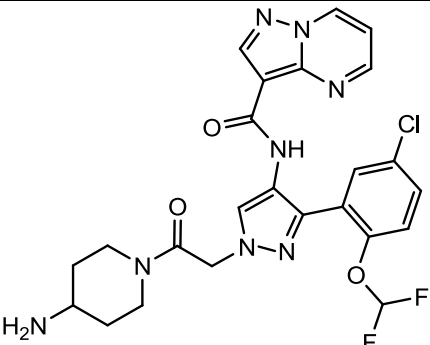
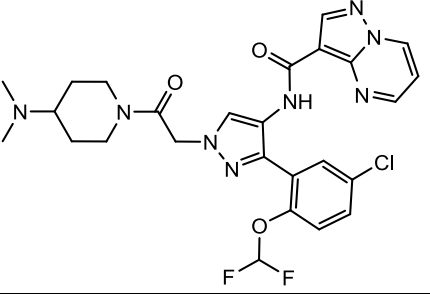
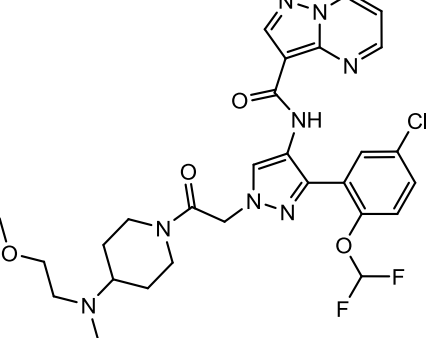
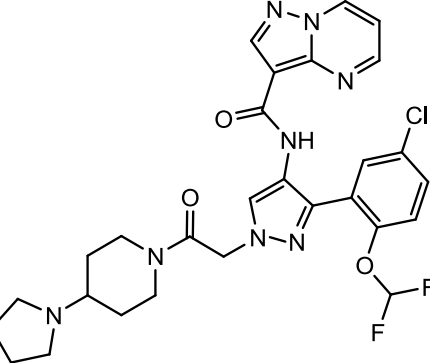
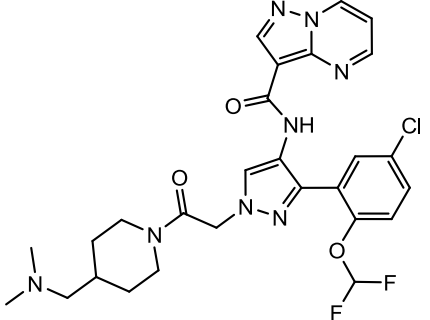
44		N-[1-[2-[(3aR,6aR)-2-метил-3a-феніл-3,4,6,6a-тетрагідро-1H-піроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
45		N-[1-[2-[(3aS,7aR)-5-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагідро-2H-піроло[3,2-с]піридин-1-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
46		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[(1-гідроксициклогексил)метил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
47		N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-[(1-ціаноциклогексил)метил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

48		N-[1-[2-[(3aR,7aS)-5-метил-3,3а,4,6,7,7а-гексагідро-2Н-піроло[3,2-с]піридин-1-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
49		N-[1-[2-[(3aS,7aS)-5-метил-3,3а,4,6,7,7а-гексагідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
50		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(3-гідрокси-3-метил-бутил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
51		3-[(3aR,6aS)-5-[2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]ацетил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]пропіл морфолін-4-карбоксилат

52		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(циклогексилметил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
53		N-[1-[2-[(3aR,7aR)-5-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
54		N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-[3-(2-оксоіндолін-1-іл)пропіл]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
55		3-[(3aS,6aR)-5-[2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]ацетил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл]пропіл циклобутанкарбоксилат

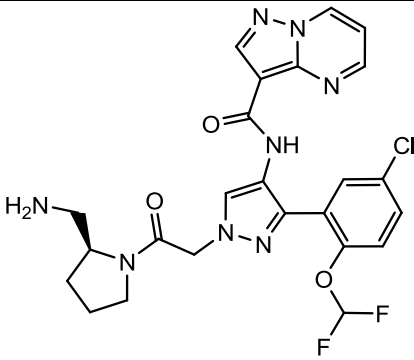
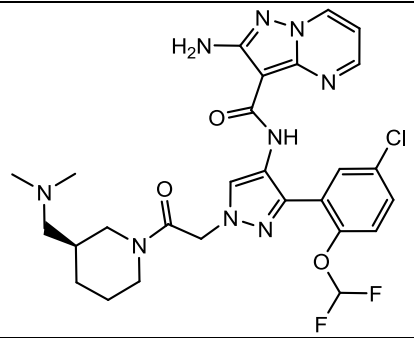
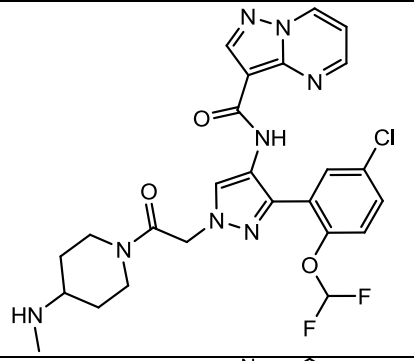
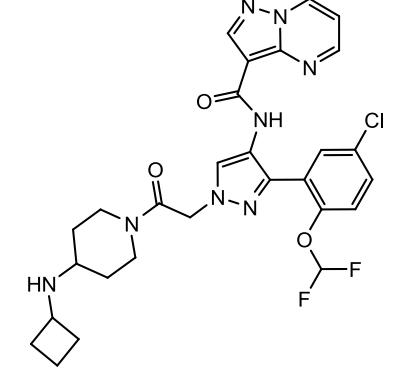
56		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(1-метил-3,3а,4,6,7,7а-гексагідро-2Н-піроло[3,2-с]піридин-5-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
57		N-[1-[2-[(3аS,6аR)-2-(циклопропілметил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]-2-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
58		N-[1-[2-[(3аS,6аR)-2-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]-2-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
59		N-[1-[2-[(3аR,6аS)-2-(2,2,2-трифторетил)-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
60		N-[1-[2-[(3аR,6аS)-2-[2-[(4-хлорфеніл)метокси]етил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

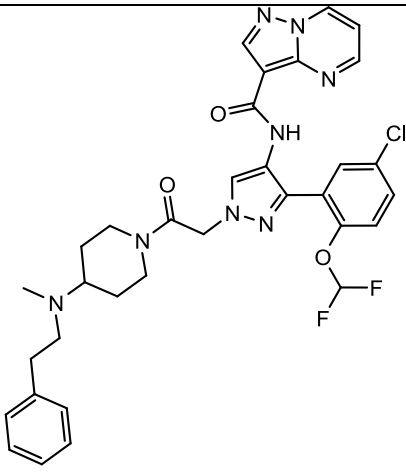
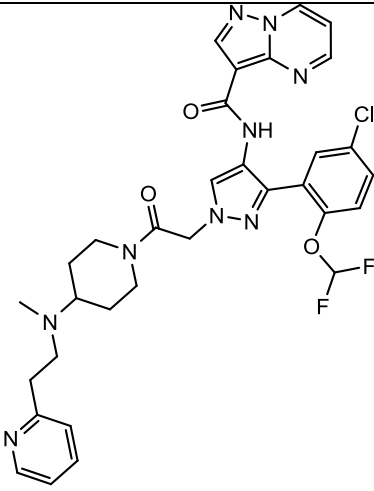
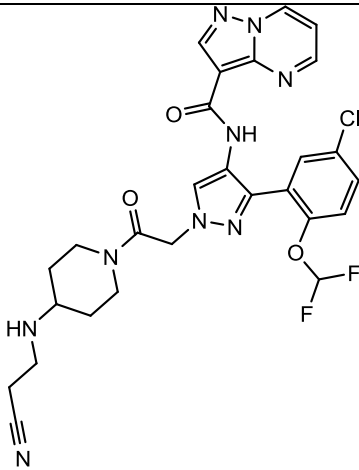
61		N-[1-[2-[(3aR,7aR)-5-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагідро-2H-піроло[3,2-с]піридин-1-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
62		N-[1-[2-[(3aS,7aS)-5-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагідро-2H-піроло[3,2-с]піридин-1-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
63		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-ціаноетил(метил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
64		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[3-(диметиламіно)азетидин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
65		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[3-(диметиламіно)піролідин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

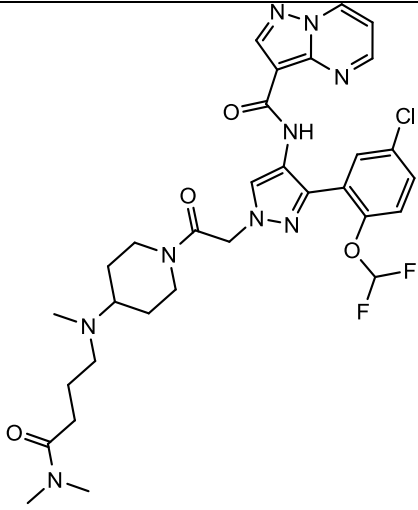
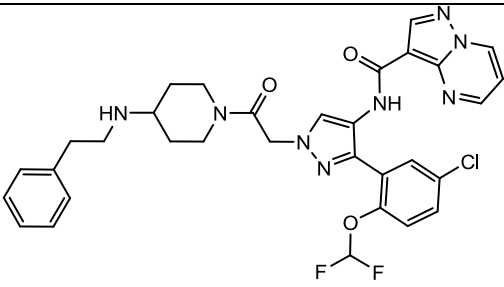
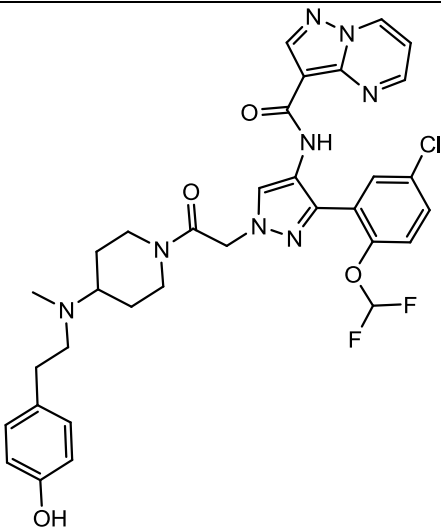
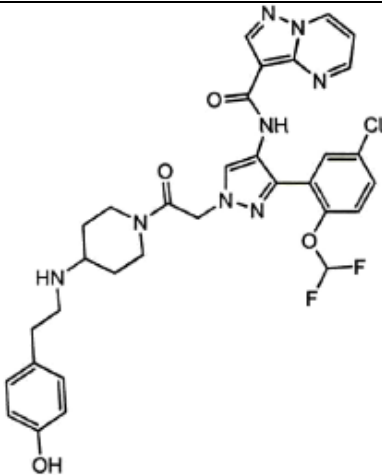
66		N-[1-[2-(4-аміно-1-піперидил)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
67		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
68		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-метоксіетил (метил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
69		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(4-піролідин-1-іл-1-піперидил)етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
70		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(диметиламіно)метил]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

71		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(3R)-3-[(диметиламіно)метил]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
72		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(3S)-3-[(диметиламіно)метил]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
73		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-(диметиламіно)етокси)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
74		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(диметиламіно)метил]-4-гідрокси-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
75		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(етиламіно)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

76		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
77		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
78		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(2R)-2-[(диметиламіно)метил]піролідін-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
79		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(2S)-2-[(диметиламіно)метил]піролідін-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
80		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(диметиламіно)метил]-4-феніл-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

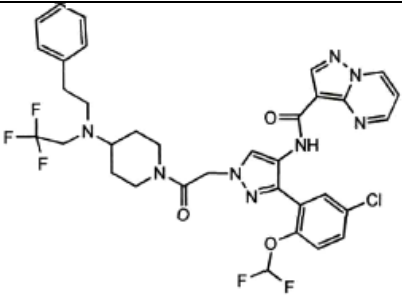
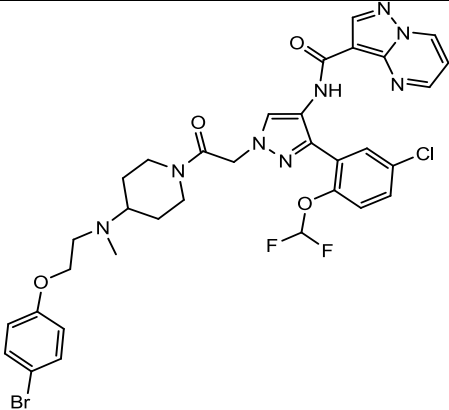
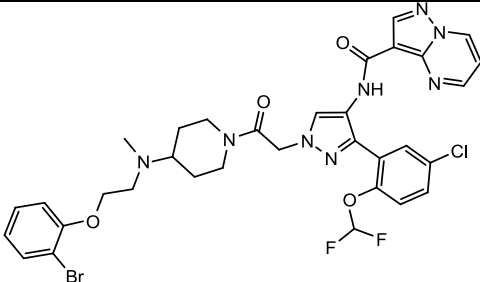
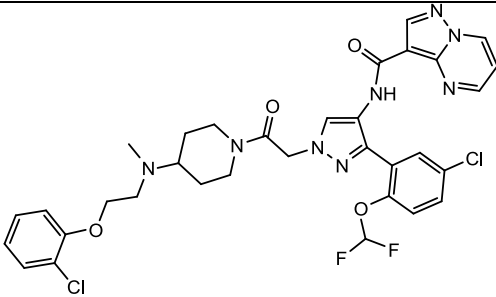
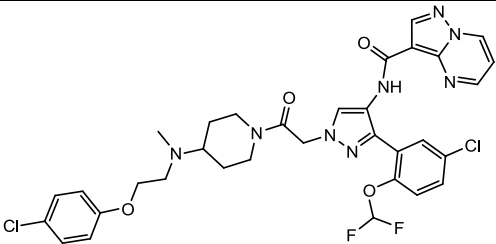
81		N-[1-[2-[(2S)-2-(амінометил)піролідін-1-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
82		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(3S)-3-[(диметиламіно)метил]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
83		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(метиламіно)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
84		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(циклобутиламіно)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

85		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил(2-фенілетил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
86		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил-[2-(2-піридил)етил]аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
87		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-ціаноетиламіно)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

88		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[[4-(диметиламіно)-4-оксо-бутил]-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
89		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(2-фенілетиламіно)-1-піперидил]етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
90		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-(4-гідроксифеніл)етил]-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
91		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-(4-гідроксифеніл)етиламіно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

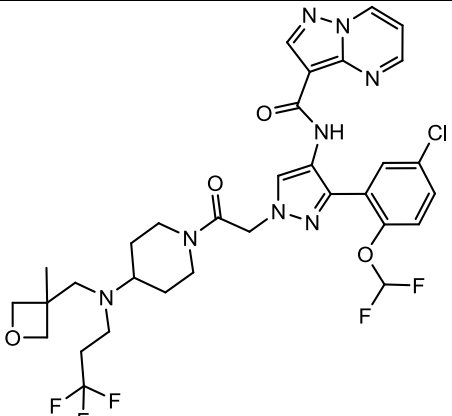
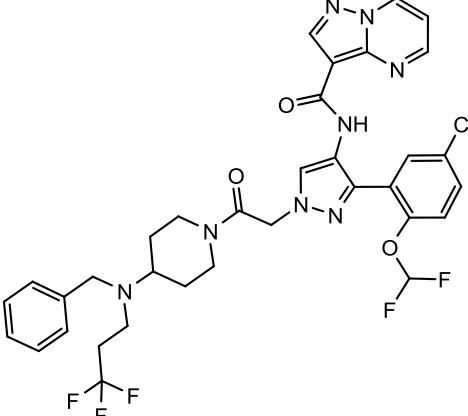
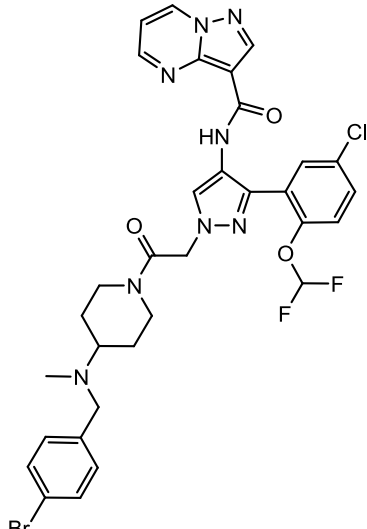
92		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-(4-хлорфеніл)етиламіно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
93		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-[2-[4-(трифторметил)феніл]етиламіно]-1-піперидил]етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
94		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-(4-хлорфеніл)етил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
95		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-(4-метоксифеніл)етил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
96		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

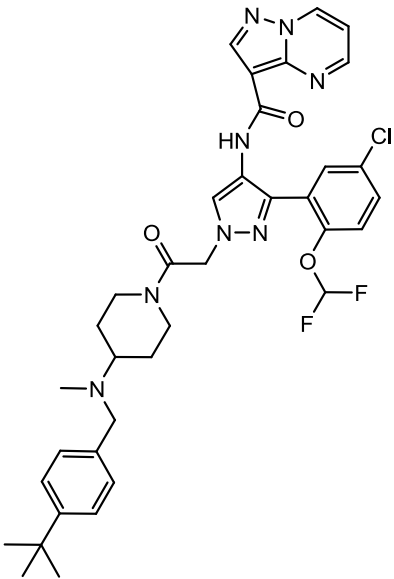
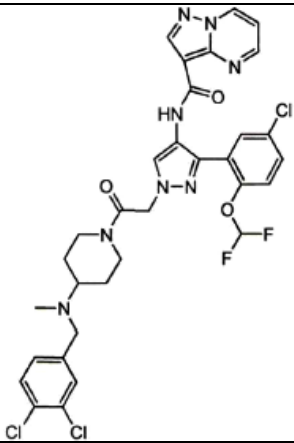
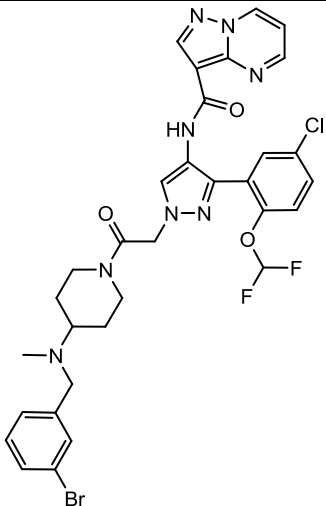
97		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил-2-[4-(трифторметил)феніл]етил]аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
98		N-[1-[2-[4-[бензил(метил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
99		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил(2,2,2-трифторетил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
100		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил(2-феноксіетил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
101		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-циклогексилетил(метил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
102		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(2,2-дифтор-2-феніл-етил)-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

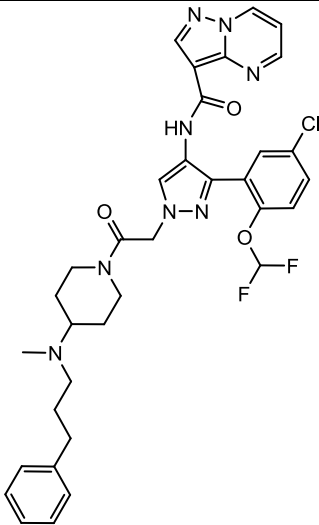
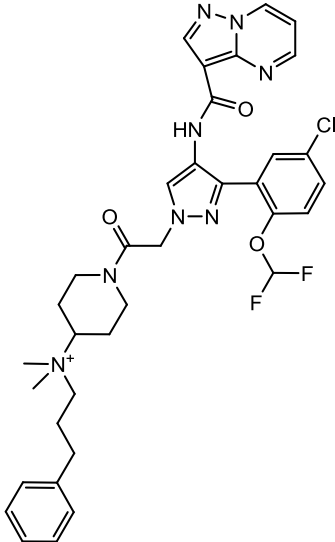
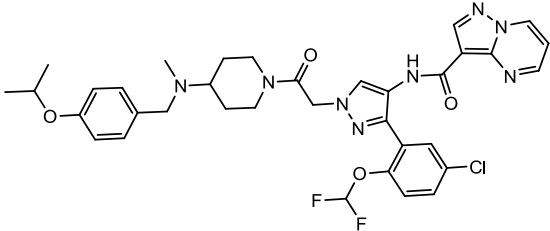
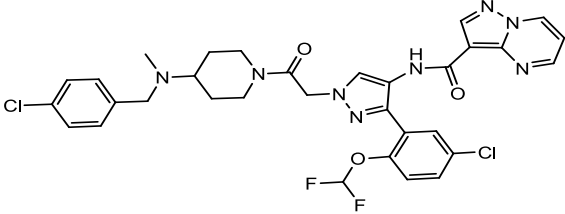
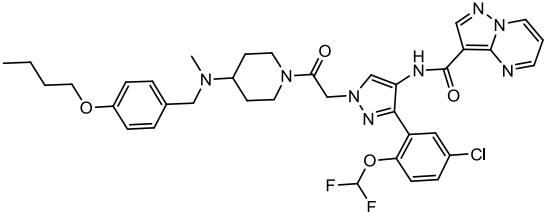
103		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-[2-фенілетил(2,2,2-трифторетил)аміно]-1-піперидил]етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
104		N-[1-[2-[4-[2-(4-бромфенокси)етил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
105		N-[1-[2-[4-[2-(2-бромфенокси)етил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
106		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-(2-хлорфенокси)етил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
107		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-(4-хлорфенокси)етил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

108		N-[1-[2-[4-[бутил-2-(4-метилфенокси)етил] аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
109		N-[1-[2-[4-[аліл-2-(4-метилфенокси)етил] аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
110		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил-2-(4-метилфенокси)етил] аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
111		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(4,4-дифтор-1-піперидил)метил]-4-феніл-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

112		N-[1-[2-[4-[1,3-бензодіоксол-2-ілметил(метил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
113		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил-[(3-фенокси феніл)метил]аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
114		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(1-ціаноциклогексил)метил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
115		N-[1-[2-[4-[бутил(2,2,2-трифторетил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
116		N-[1-[2-[4-[бензил(2,2,2-трифторетил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

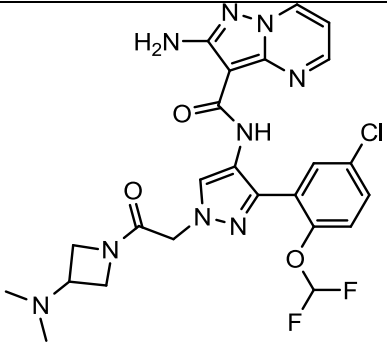
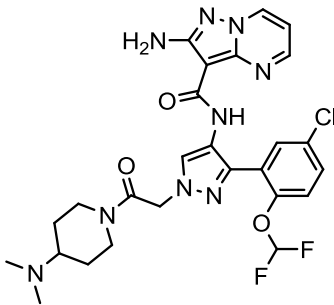
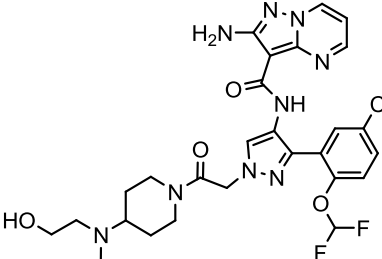
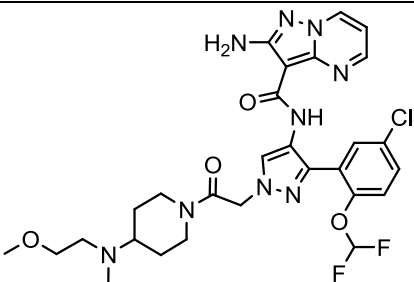
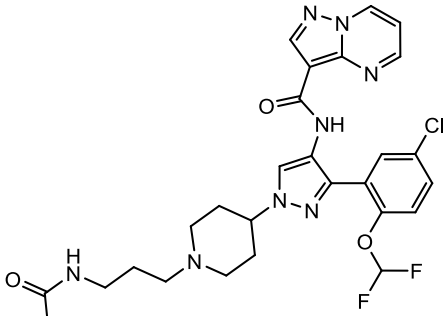
117		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(3-метилоксетан-3-іл)метил-(3,3,3-трифторпропіл)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
118		N-[1-[2-[4-[бензил(3,3,3-трифторпропіл)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
119		N-[1-[2-[4-[(4-бромфеніл)метил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

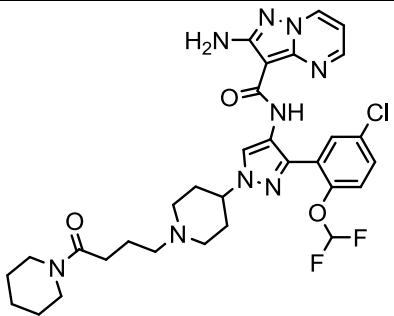
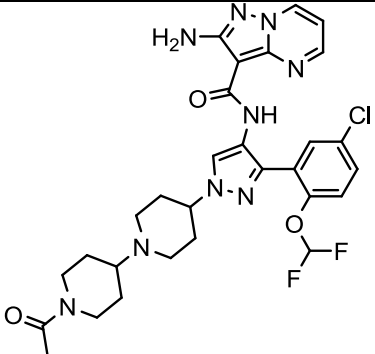
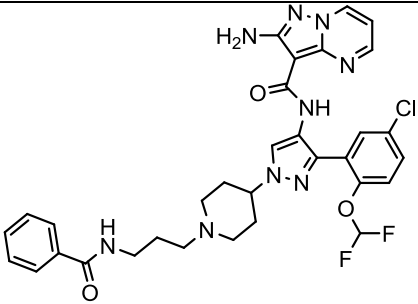
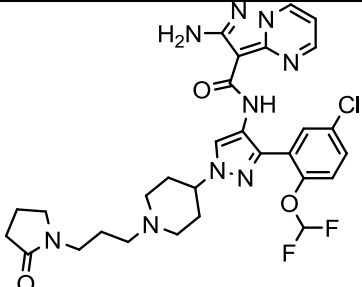
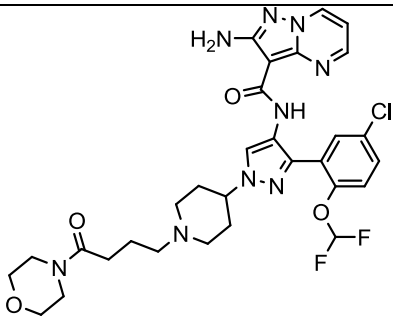
120		<p>N-[1-[2-[4-[(4-трет-бутил феніл)метил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід</p>
121		<p>N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(3,4-дихлорфеніл)метил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід</p>
122		<p>N-[1-[2-[4-[(3-бромфеніл)метил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід</p>

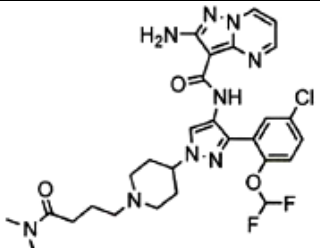
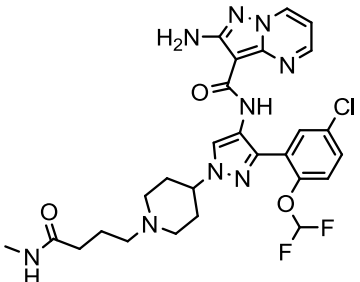
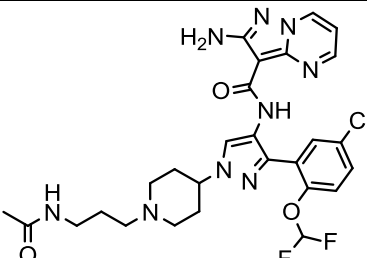
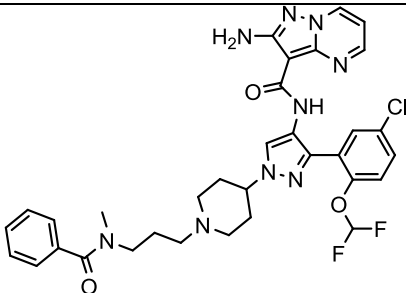
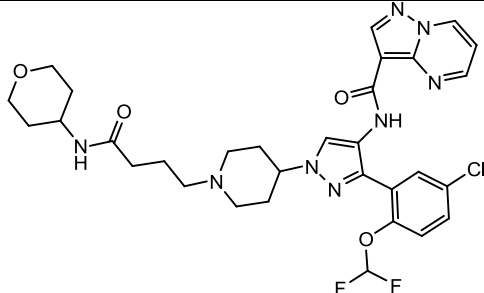
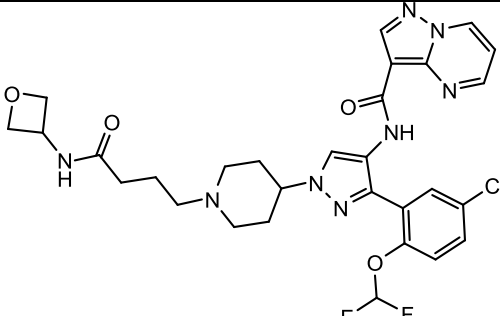
123		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил(3-фенілпропіл)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
124		[1-[2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]ацетил]-4-піперидил]-диметил-(3-фенілпропіл)амонію
125		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(4-ізопропокси феніл)метил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
126		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(4-хлорфеніл)метил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
127		N-[1-[2-[4-[(4-бутоксифеніл)метил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

128		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил-[[3-(трифторметил)феніл]метил]аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
129		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(2,4-диметилфеніл)метил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
130		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил(2-нафтилметил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
131		N-[1-[2-[4-[(3-бром-4-фтор-феніл)метил-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
132		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-[(2,2,2-трифтор-1-феніл-етил)аміно]-1-піперидил]етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

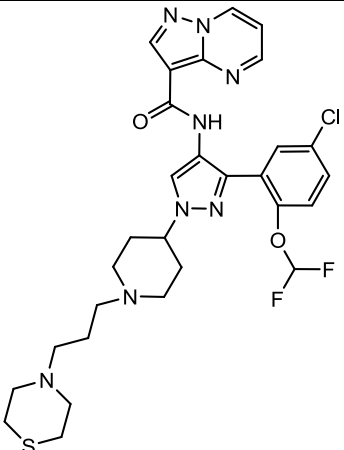
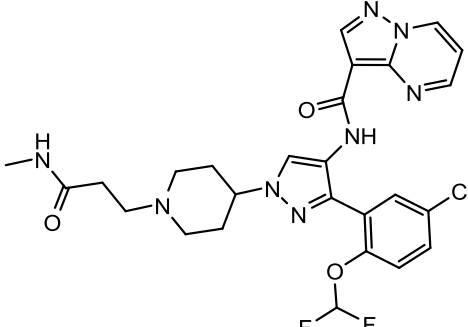
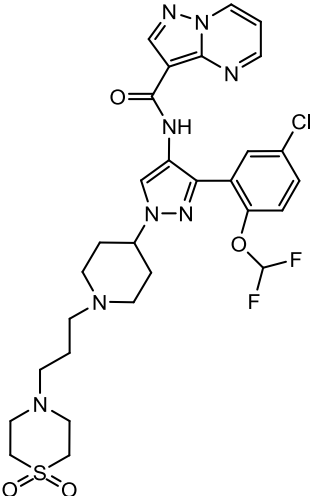
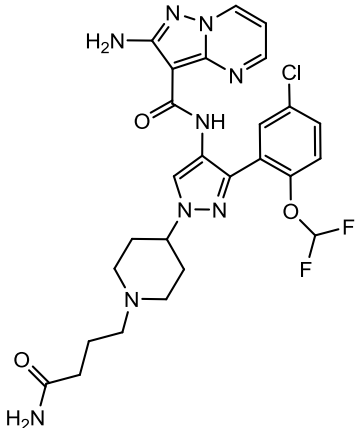
133		N-[1-[2-[4-[(1-бензил-2,2,2-трифтор-етил)-метил-аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
134		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2,2-дифторпропіл(метил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
135		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(5-хлорізоіндолін-2-іл)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
136		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[3-(диметиламіно)піролідін-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
137		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-(диметиламіно)етокси]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

138		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[3-(диметиламіно)азетидин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
139		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
140		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-гідроксіетил(метил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
141		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-метоксіетил(метил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
142		N-[1-[1-(3-ацетамідопропіл)-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

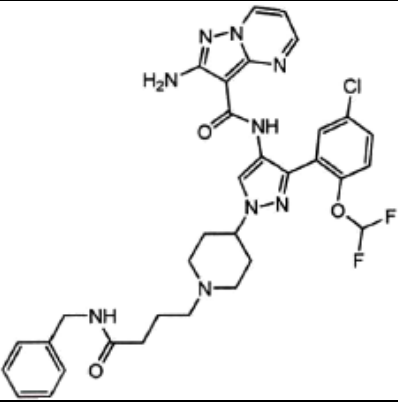
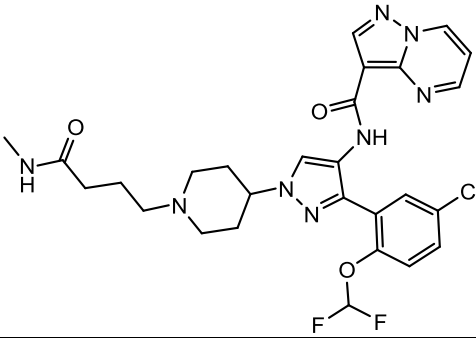
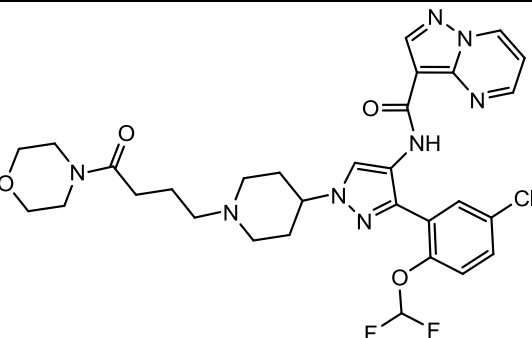
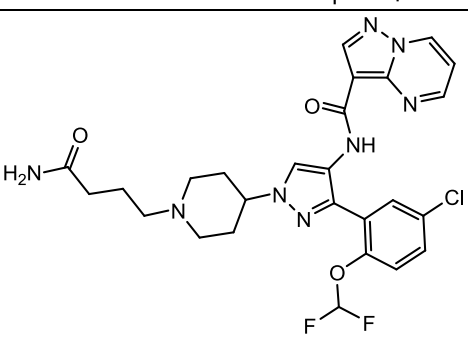
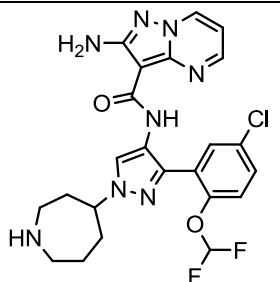
143		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[4-оксо-4-(1-піперидил)бутил]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
144		N-[1-[1-(1-ацетил-4-піперидил)-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]-2-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
145		2-аміно-N-[1-[1-(3-бензамідопропіл)-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
146		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
147		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-(4-морфоліно-4-оксо-бутил)-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

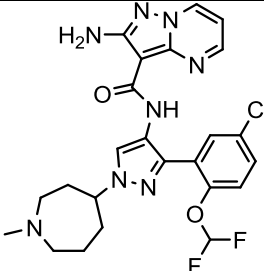
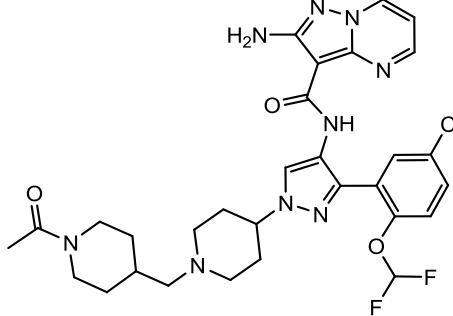
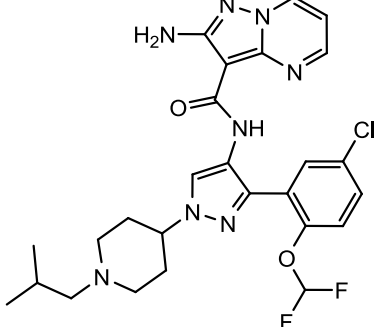
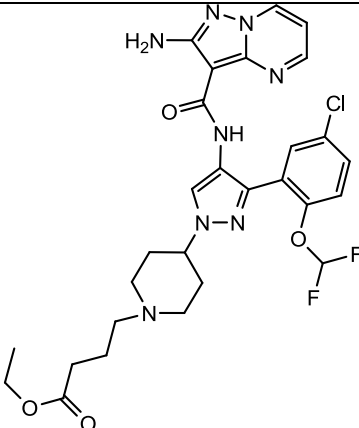
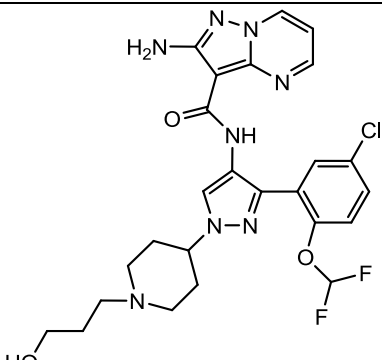
148		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[4-(диметиламіно)-4-оксо-бутил]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
149		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[4-(метиламіно)-4-оксо-бутил]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
150		N-[1-[1-(3-ацетамідопропіл)-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]-2-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
151		2-аміно-N-[1-[1-[3-[бензоїл(метил)аміно]пропіл]-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
152		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[4-оксо-4-(тетрагідропіран-4-іламіно)бутил]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
153		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[4-(оксетан-3-іламіно)-4-оксо-бутил]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

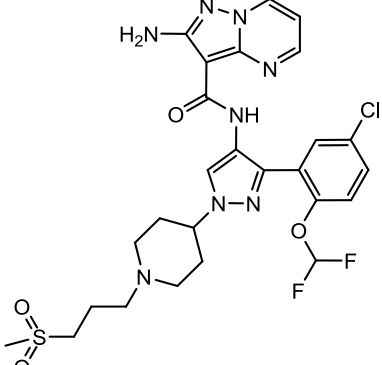
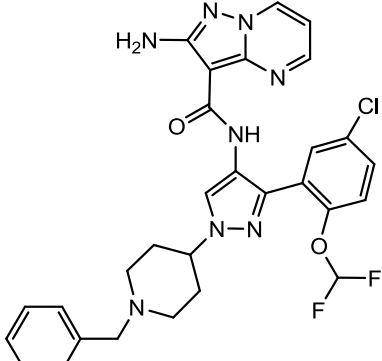
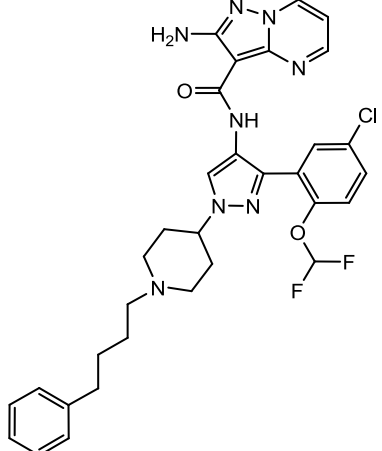
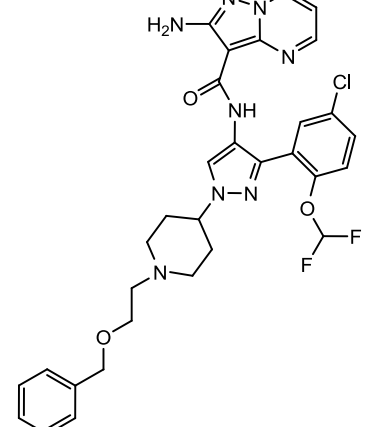
154		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[3-(3-метил-2-оксо-імідазолідин-1-іл)пропіл]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
155		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[3-(2-окспіролідин-1-іл)пропіл]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
156		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[4-(етиламіно)-4-оксо-бутил]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
157		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
158		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-(3-морфолінопропіл)-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

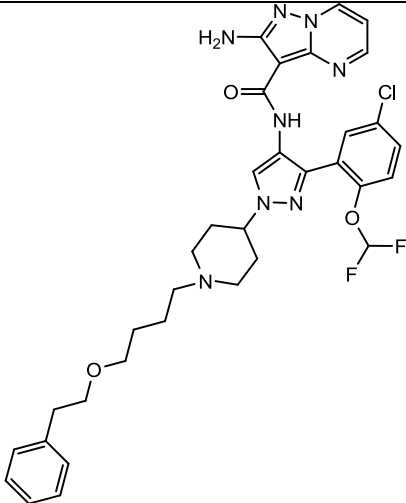
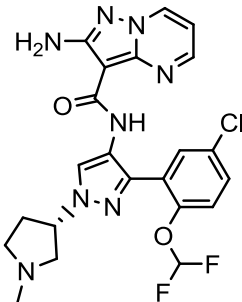
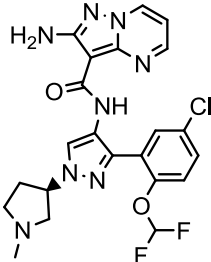
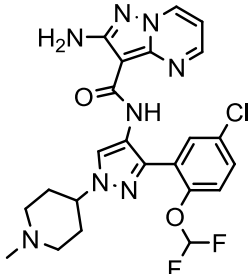
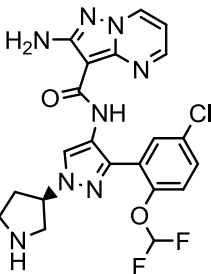
159		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-(3-тіоморфолінопропіл)-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
160		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[3-(метиламіно)-3-оксо-пропіл]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
161		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[3-(1,1-діоксо-1,4-тіазинан-4-іл)пропіл]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
162		2-аміно-N-[1-[1-(4-аміно-4-оксо-бутил)-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

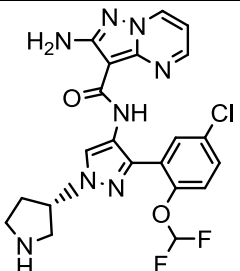
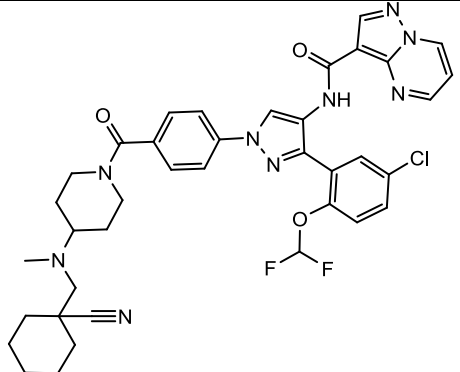
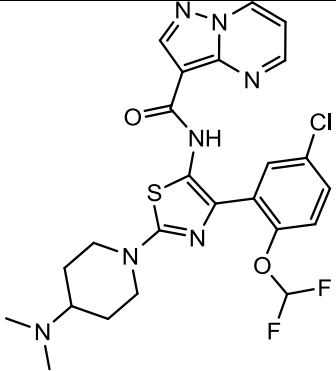
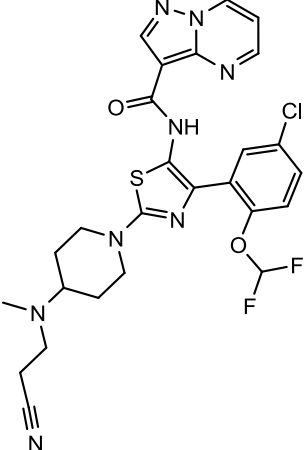
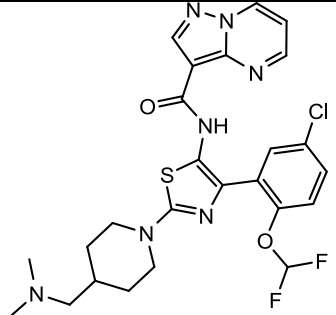
163		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[3-(2-оксоімідазолідин-1-іл)пропіл]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
164		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[3-(3-метил-2-оксоімідазолідин-1-іл)пропіл]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
165		2-аміно-N-[1-[1-(3-аміно-3-оксопропіл)-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
166		2-аміно-N-[1-[1-[3-(3-бензил-2-оксоімідазолідин-1-іл)пропіл]-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

167		2-аміно-N-[1-[1-[4-(бензиламіно)-4-оксо-бутил]-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
168		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[4-(метиламіно)-4-оксо-бутил]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
169		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[4-(морфоліно-4-оксо-бутил)-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
170		N-[1-[1-(4-аміно-4-оксо-бутил)-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
171		2-аміно-N-[1-(азепан-4-іл)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

172		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(1-метилазепан-4-іл)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
173		N-[1-[1-[(1-ацетил-4-піперидил)метил]-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]-2-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
174		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(1-ізобутил-4-піперидил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
175		Етил-4-[4-[4-[(2-амінопіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-1-іл]-1-піперидил]бутаноат
176		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-(3-гідроксипропіл)-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

177		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-(3-метилсульфонілпропіл)-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
178		2-аміно-N-[1-(1-бензил-4-піперидил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
179		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-(4-фенілбутил)-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
180		2-аміно-N-[1-[1-(2-бензилоксіетил)-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

181		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-(4-(2-фенілетокси)бутил)-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
182		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S)-1-метилпіролідин-3-іл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
183		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R)-1-метилпіролідин-3-іл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
184		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(1-метил-4-піперидил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
185		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R)-піролідин-3-іл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

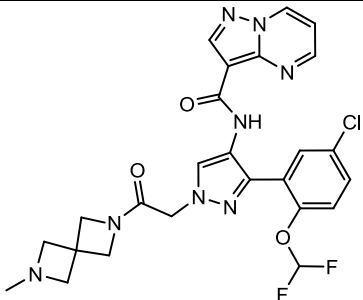
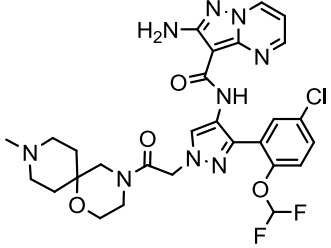
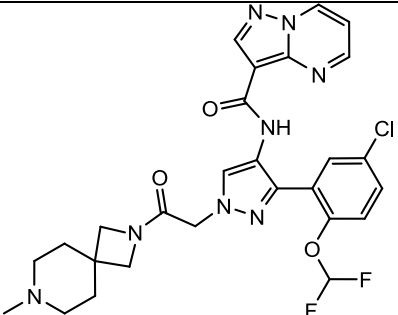
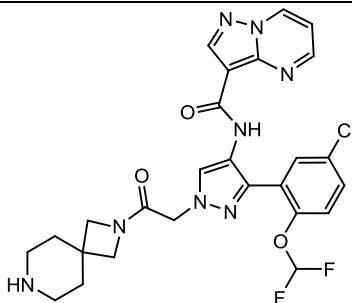
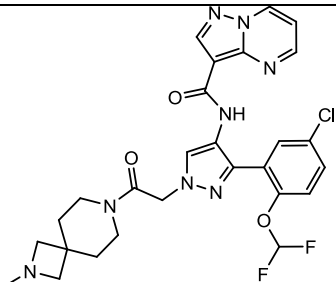
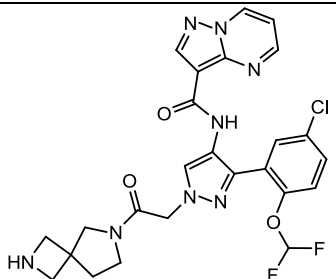
186		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S)-піролідін-3-іл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
187		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[4-[4-[(1-ціаноциклогексил)метил-метил-аміно]піперидин-1-карбоніл]феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
188		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
189		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[2-ціаноетил(метил)аміно]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
190		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[(диметиламіно)метил]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

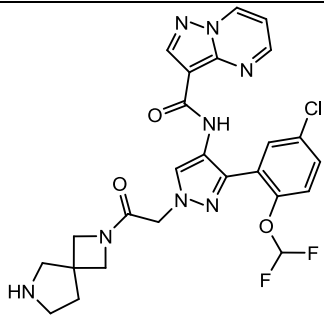
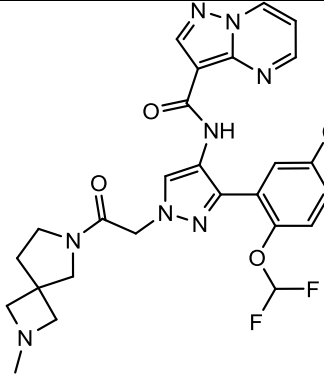
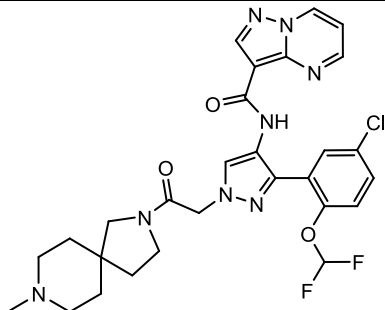
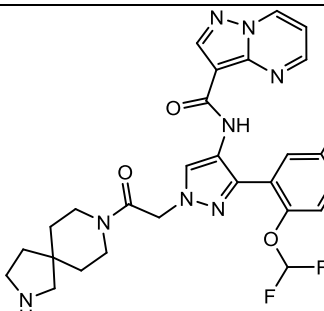
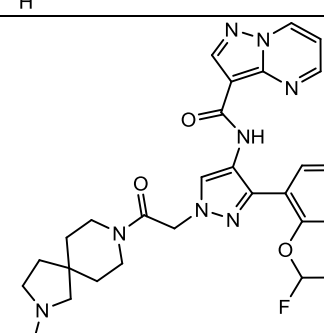
191		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[2-(диметиламіно)етил]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
192		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[метил(2-фенілетил)аміно]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
193		N-[2-[4-[(4-аміно-4-оксо-бутил)-метил-аміно]-1-піперидил]-4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
194		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(3-фторазетидин-1-іл)-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
195		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[3-(1-піперидил)азетидин-1-іл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

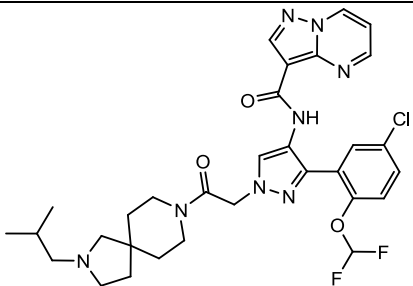
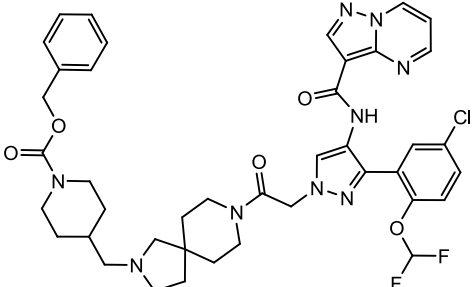
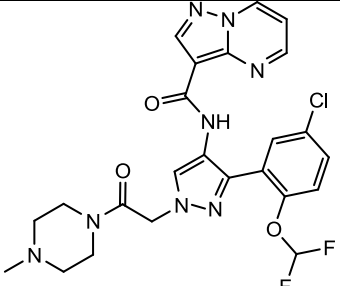
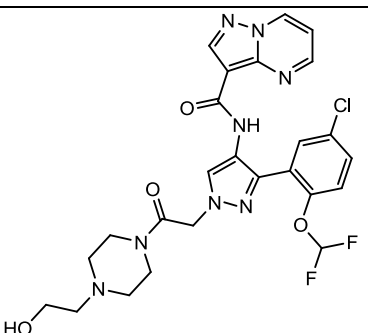
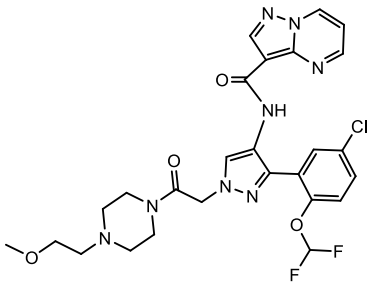
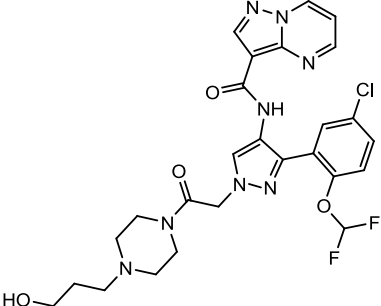
196		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
197		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(4-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл)-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
198		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(метил(2,2,2-трифторетил)аміно)-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
199		N-[2-[4-[бутил(метил)аміно]-1-піперидил]-4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
200		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(метил-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]аміно)-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
201		N-[2-[4-[бензил(метил)аміно]-1-піперидил]-4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

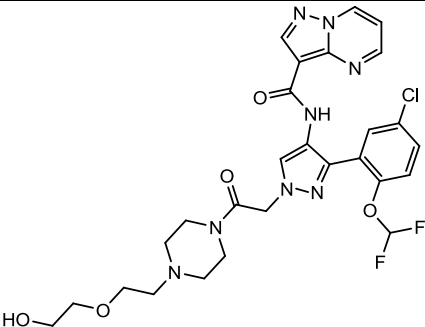
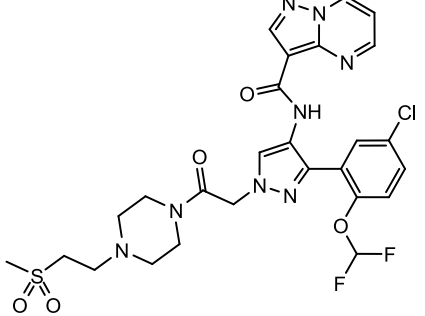
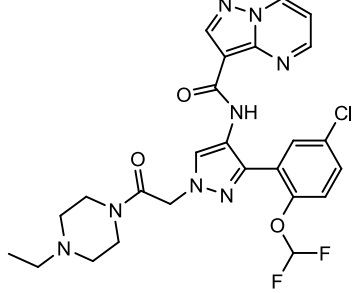
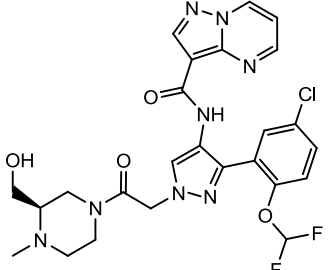
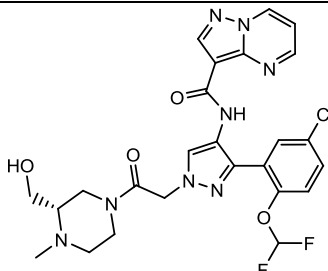
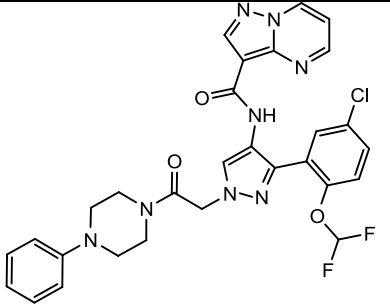
202		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[метил(2,2,2-трифторетил)аміно]піперидин-1-карбоніл]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
203		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[(1-ціаноциклогексил)метил-метил-аміно]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
204		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[(1-ціаноциклогексил)метил-метил-аміно]піперидин-1-карбоніл]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
205		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
206		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(2-фенілетил)піперазин-1-іл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
207		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

208		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-іл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
209		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
210		N-[2-[3-[бутил(метил)аміно]проп-1-ініл]-4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
211		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(7-метил-2,7-діазаспіро[3,4]октан-2-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
212		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(7-метил-2,7-діазаспіро[4,4]нонан-2-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
213		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(9-метил-1-окса-4,9-діазаспіро[5,5]ундекан-4-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

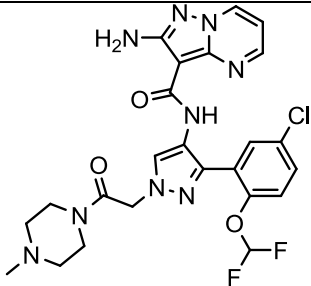
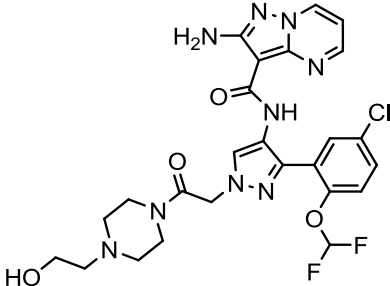
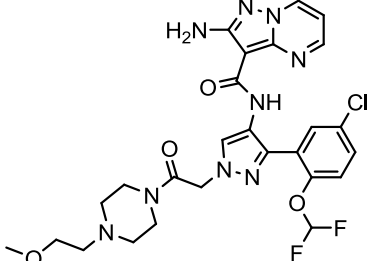
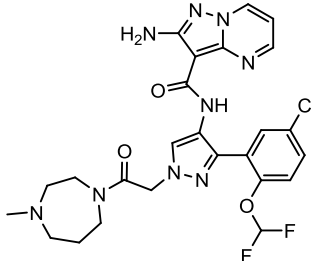
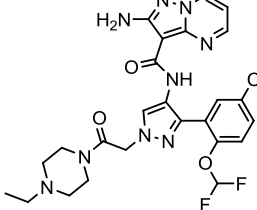
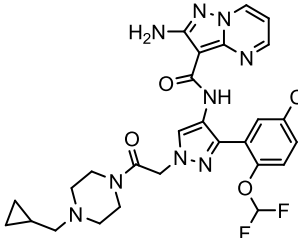
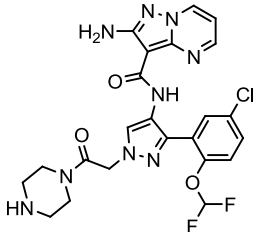
214		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(6-метил-2,6-діазаспіро[3,3]гептан-2-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
215		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(9-метил-1-окса-4,9-діазаспіро[5,5]ундекан-4-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
216		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(7-метил-2,7-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
217		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2,7-діазаспіро[3,5]нонан-2-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
218		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2-метил-2,7-діазаспіро[3,5]нонан-7-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
219		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2,6-діазаспіро[3,4]октан-6-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

220		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2,7-діазаспіро[3,4]октан-2-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
221		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2-метил-2,6-діазаспіро[3,4]октан-6-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
222		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(8-метил-2,8-діазаспіро[4,5]декан-2-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
223		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2,8-діазаспіро[4,5]декан-8-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
224		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2-метил-2,8-діазаспіро[4,5]декан-8-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

225		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2-ізобутил-2,8-діазаспіро[4,5]декан-8-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
226		Бензил-4-[[8-[2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]ацетил]-2,8-діазаспіро[4,5]декан-2-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат
227		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
228		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
229		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
230		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

231		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-(2-гідроксіетокси)етил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
232		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-метилсульфонілетил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
233		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
234		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(3R)-3-(гідроксиметил)-4-метил-піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
235		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(3S)-3-(гідроксиметил)-4-метил-піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
236		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

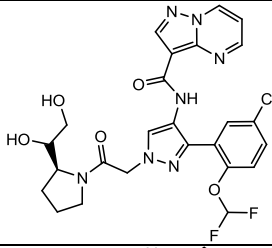
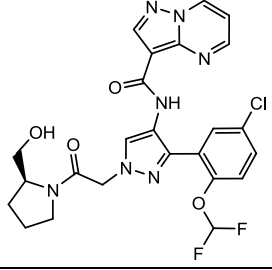
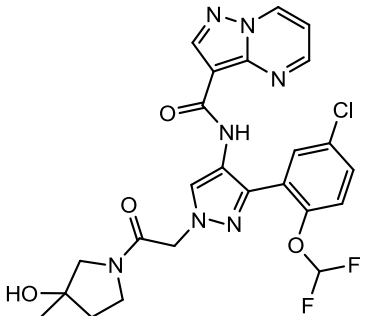
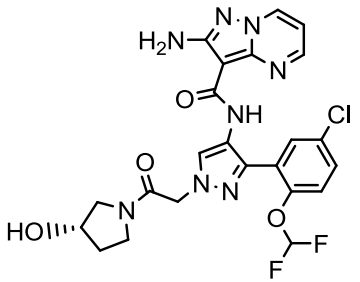
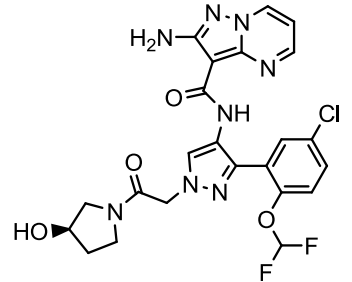
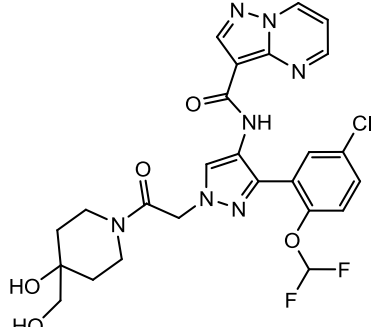
237		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(4-ціанофеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
238		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(4-ціанофеніл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
239		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
240		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-гідроксіетил)-1,4-діазепан-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
241		N-[1-[2-(1,3,4,6,7,8,9,9а-октагідропіrido[1,2-а]піразин-2-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
242		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(1S,5R)-8-метил-3,8-діазабіцикло[3,2,1]октан-3-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

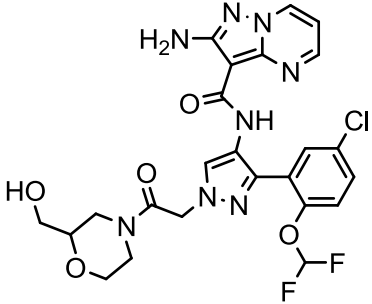
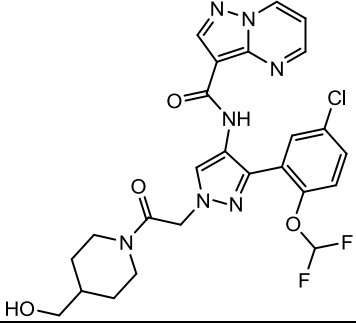
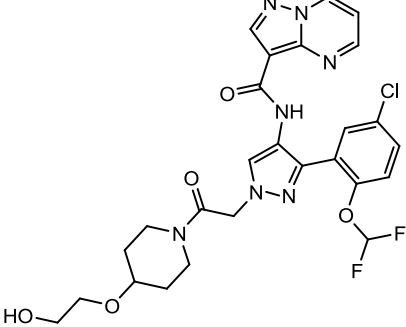
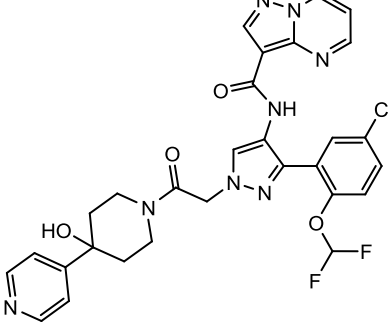
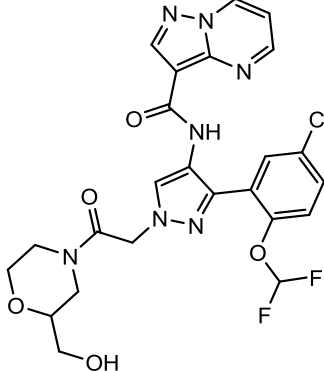
243		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
244		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
245		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
246		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
247		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
248		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
249		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-оксо-2-піперазин-1-іл-етил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

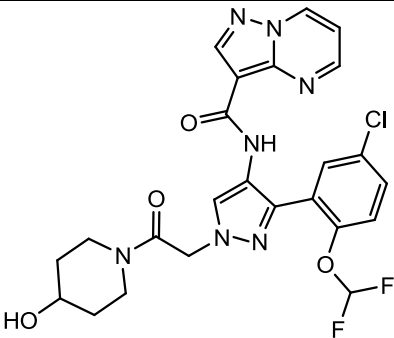
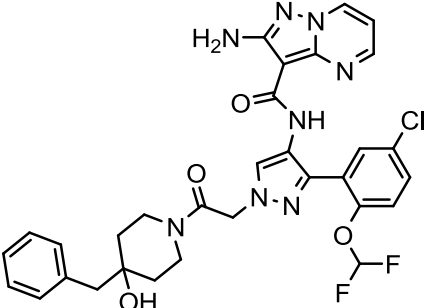
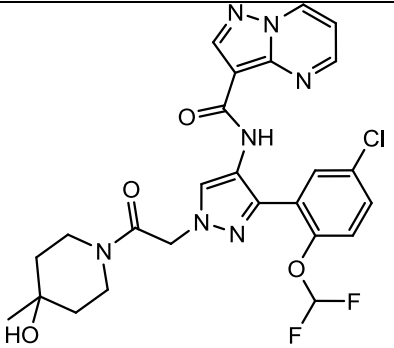
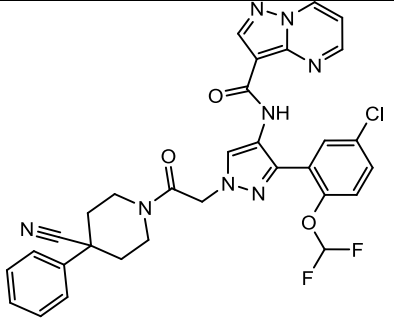
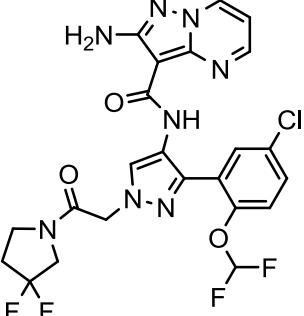
250		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(1S,4S)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2,2,1]гептан-2-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
251		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(3R,5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
252		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(1R,4R)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2,2,1]гептан-2-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
253		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[4-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл]феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
254		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-(4-піридил)тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
255		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[(диметиламіно)метил]феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

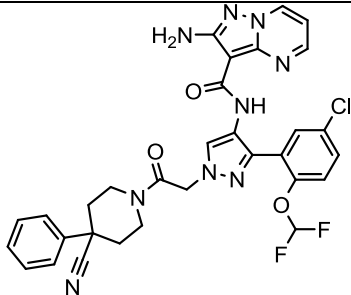
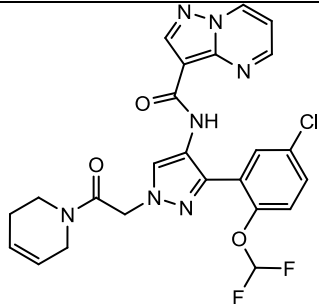
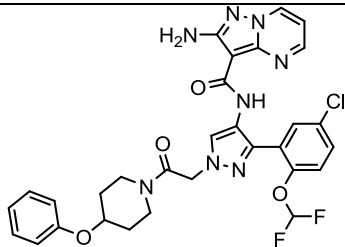
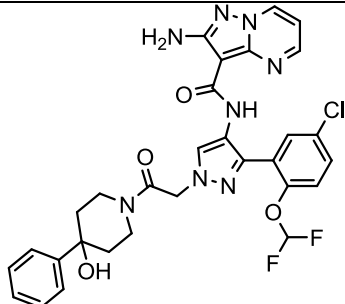
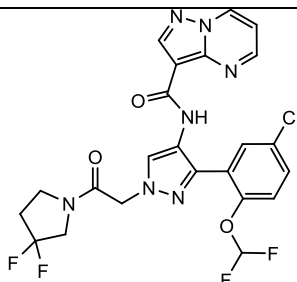
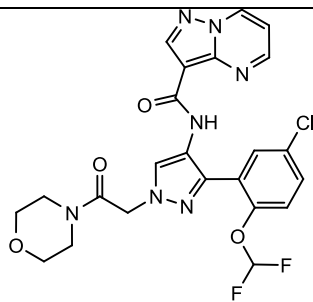
256		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[(3-фторазетидин-1-іл)метил]феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
257		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)метил]феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
258		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
259		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
260		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[[4-(диметиламіно)-1-піперидил]метил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
261		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[[метил(2-фенілетил)аміно]метил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

262		N-[2-[[[(3aR,6aS)-2-метил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]метил]-4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
263		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-(1-піперидилметил)тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
264		N-[2-[(3aR,6aS)-2-метил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-карбоніл]-4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
265		N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
266		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(гідроксиметил)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

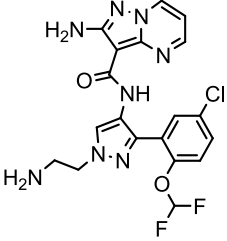
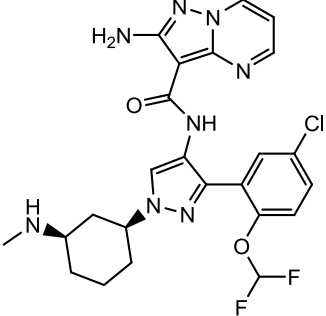
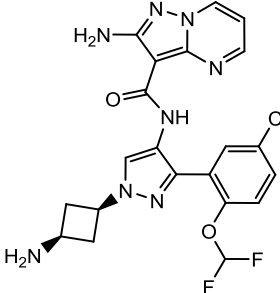
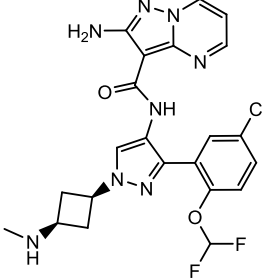
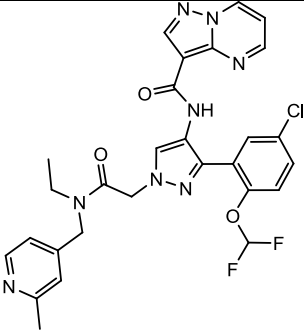
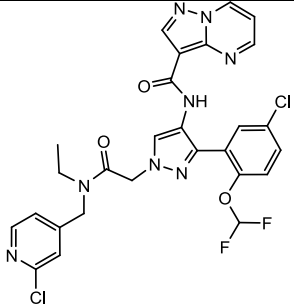
267		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(2S)-2-(1,2-дигідроксіетил) піролідін-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
268		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(2S)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
269		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(3-гідрокси-3-метил-піролідін-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
270		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(3S)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
271		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(3R)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
272		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-гідрокси-4-(гідроксиметил)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

273		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
274		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(гідроксиметил)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
275		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-гідроксіетокси)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
276		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(гідрокси-4-(4-піридил)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
277		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

278		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-гідрокси-1-піперидил)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
279		2-аміно-N-[1-[2-(4-бензил-4-гідрокси-1-піперидил)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
280		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-гідрокси-4-метил-1-піперидил)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
281		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-ціано-4-феніл-1-піперидил)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
282		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

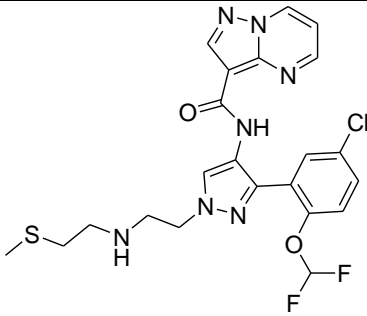
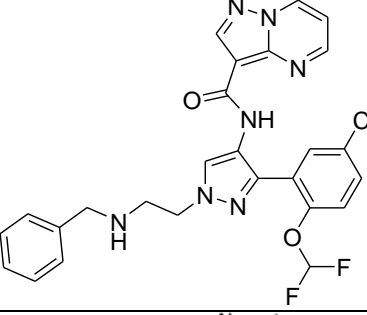
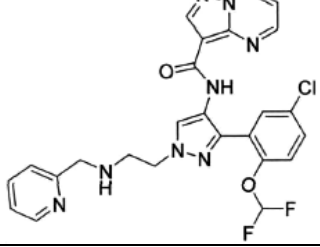
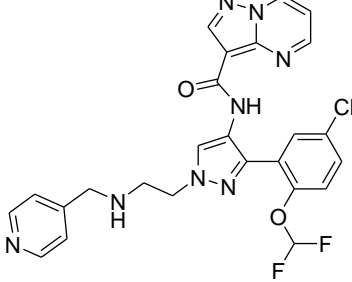
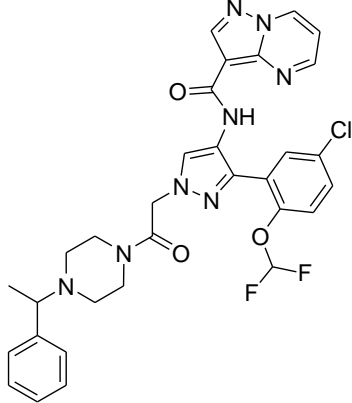
283		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-ціано-4-феніл-1-піперидил)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
284		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(3,6-дигідро-2Н-піридин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
285		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(4-фенокси-1-піперидил)етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
286		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-гідрокси-4-феніл-1-піперидил)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
287		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
288		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-морфоліно-2-оксоетил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

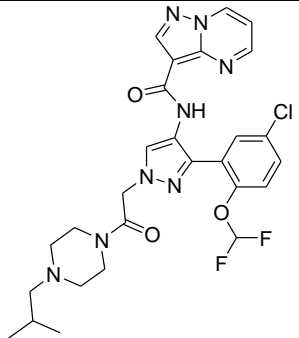
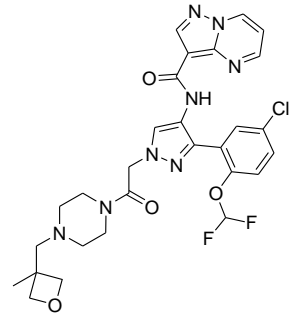
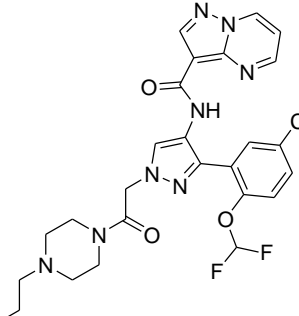
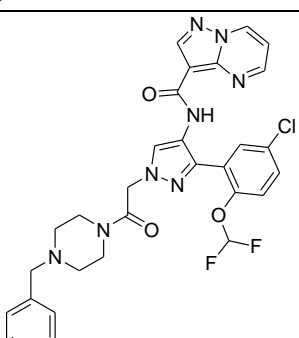
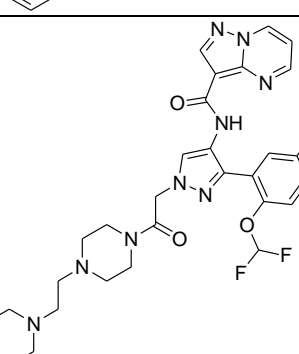
289		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-гідрокси-4-феніл-1-піперидил)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
290		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-морфоліно-2-оксоетил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
291		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[[1-(гідроксиметил)циклопропіл]метиламіно]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
292		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(1-гідроксциклопентил)метил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
293		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[[1-(гідроксиметил)циклопропіл]-метил-аміно]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
294		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2-метоксіетиламіно)етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

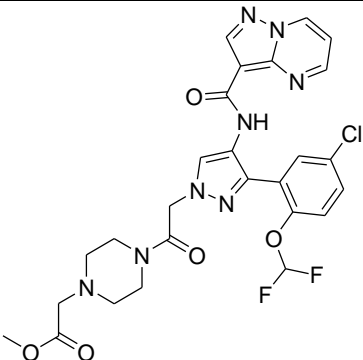
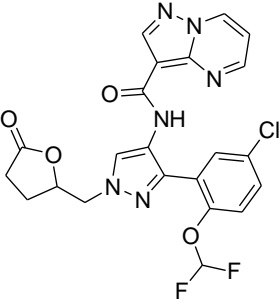
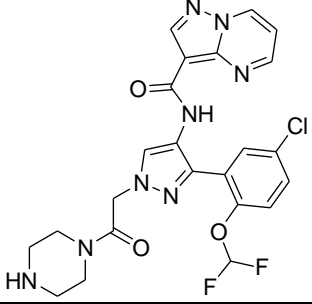
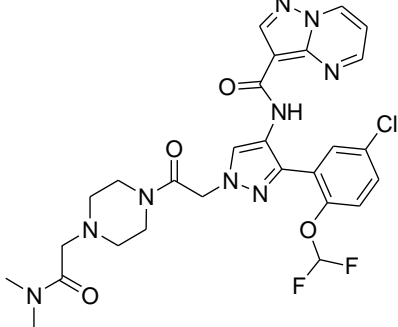
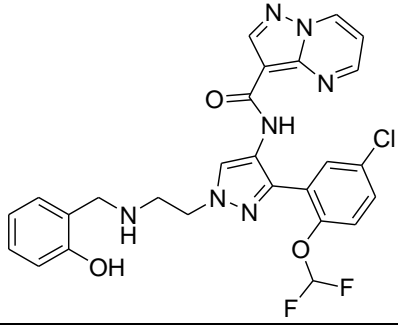
295		2-аміно-N-[1-(2-аміноетил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
296		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(1S,3R)-3-(метиламіно)циклогексил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
297		2-аміно-N-[1-(3-аміноциклобутил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
298		2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[3-(метиламіно)циклобутил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
299		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-етил-[(2-метил-4-піридил)метил]аміно]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
300		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(2-хлор-4-піридил)метил-етил-аміно]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

301		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[етил(3-піридилметил)аміно]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
302		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[4-[4-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл]феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
303		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[4-[4-[метил(2,2,2-трифторетил)аміно]піперидин-1-карбоніл]феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
304		N-[1-(3-аміно-3-іміно-пропіл)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
305		N-[1-(4-аміно-4-іміно-бутил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

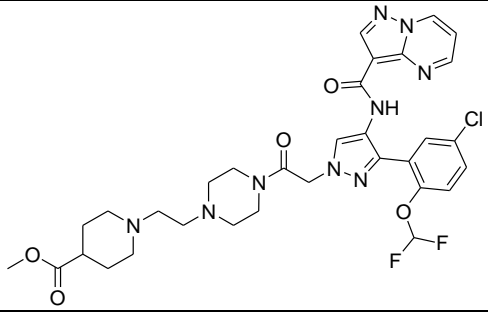
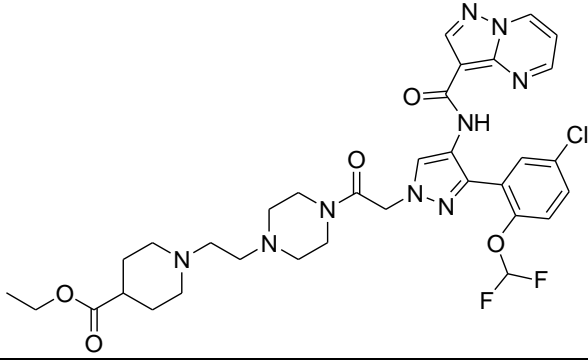
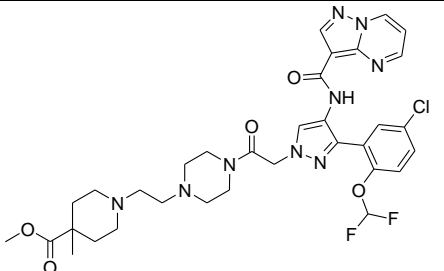
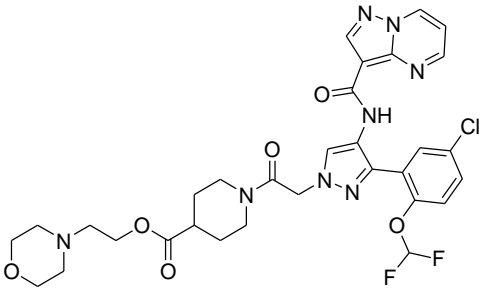
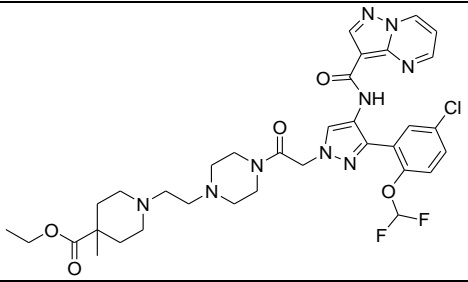
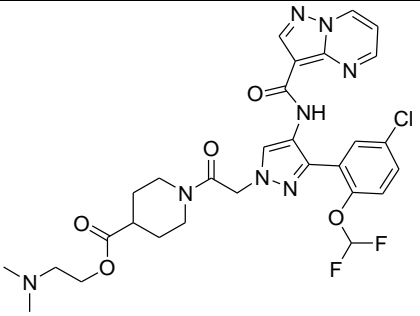
306		етил-2-[2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]етиламіно]ацетат
307		Циклопентил-2-[2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]етиламіно]ацетат
308		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(1-піперидил)етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
309		Етил-(2S)-2-аміно-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]бутаноат
310		2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]оцтова кислота
311		2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)піперидин-4-іл]аміно]оцтова кислота

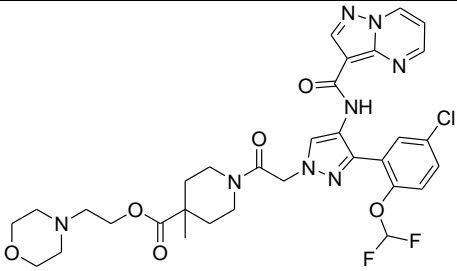
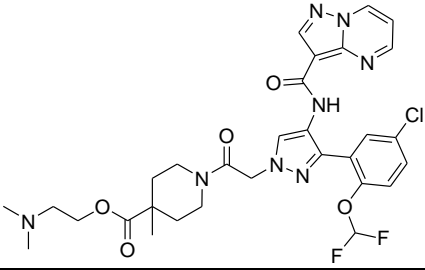
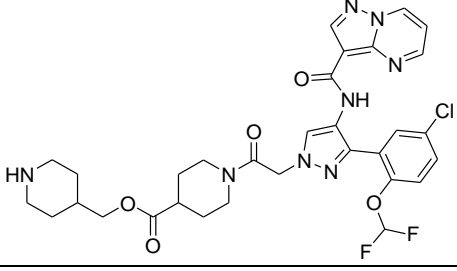
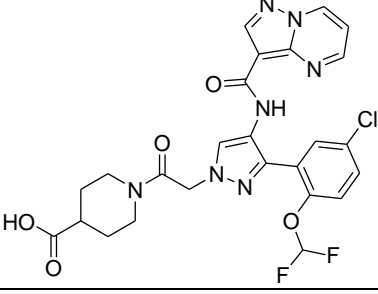
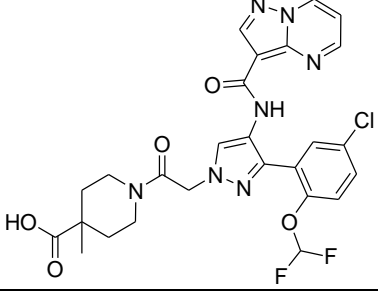
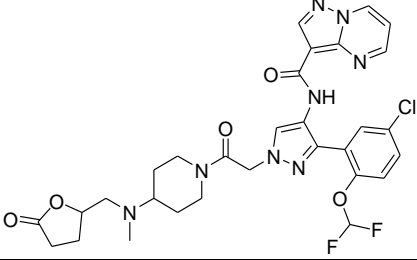
312		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[2-(метилсульфаніл)етил]аміно]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
313		N-[1-[2-(бензиламіно)етил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
314		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[[піридин-2-ілметил]аміно]етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
315		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[[піридин-4-ілметил]аміно]етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
316		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(1-фенілетил)піперазин-1-іл]етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

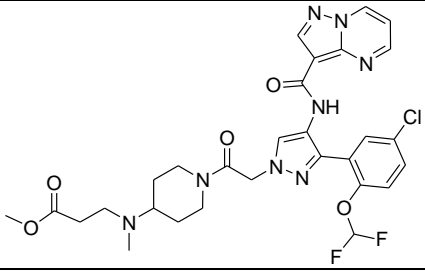
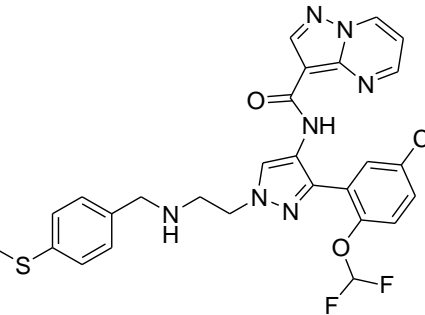
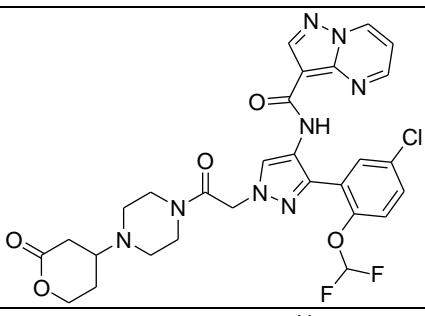
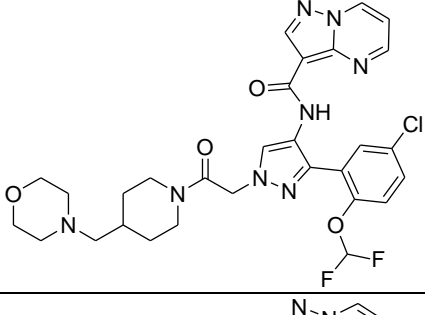
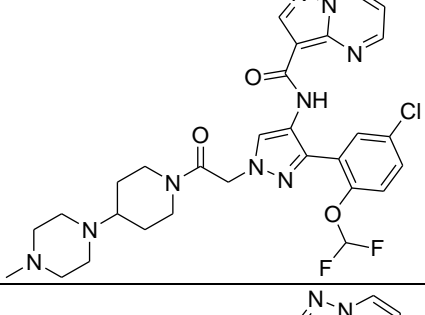
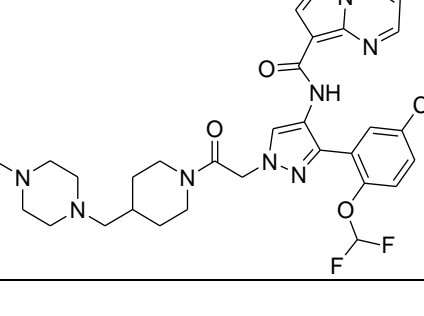
317		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-метилпропіл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
318		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
319		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(4-пропілпіперазин-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
320		N-[1-[2-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
321		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(морфолін-4-іл)етил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

322		Метил-2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]ацетат
323		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)піридин-3-іл]-1-[(5-оксооксолан-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
324		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(піперазин-1-іл)етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
325		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(диметилкарбамоїл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
326		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[2-гідроксифеніл)метил] аміно]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

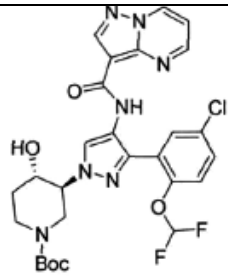
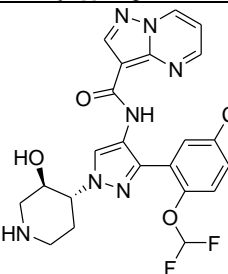
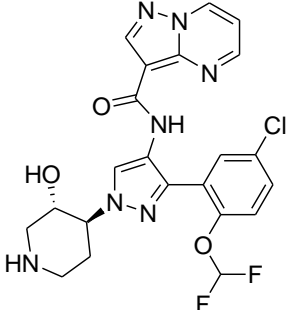
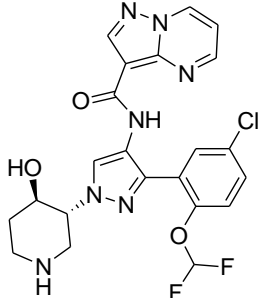
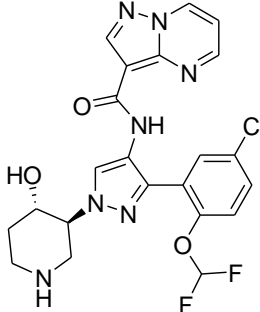
327		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[3-гідроксифеніл)метил]аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
328		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[4-гідроксифеніл)метил]аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
329		Метил-2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]ацетат
330		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(5-гідрокси-2-оксопіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
331		Метил-3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]пропаноат
332		3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]пропаноат

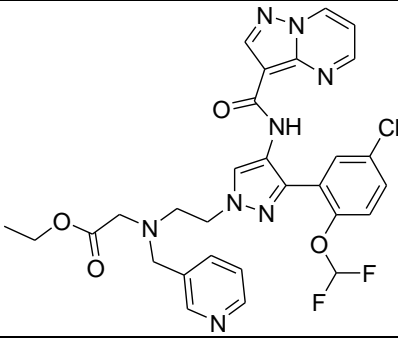
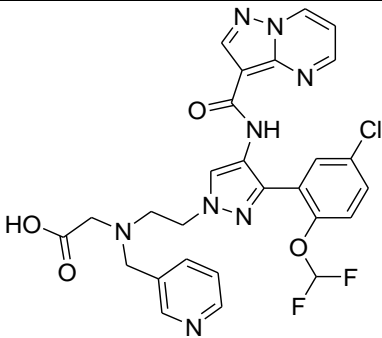
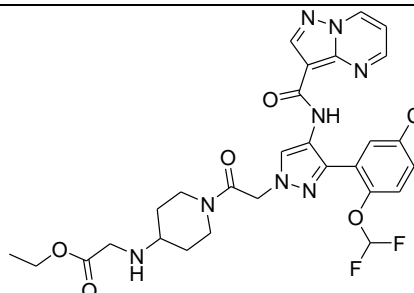
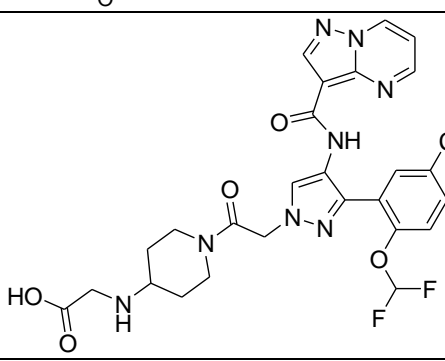
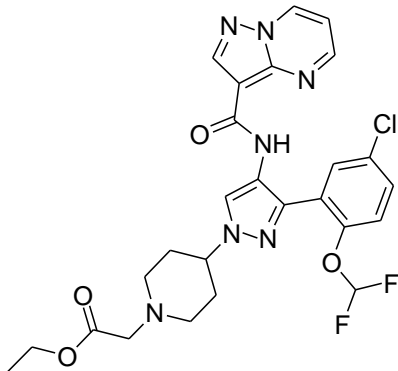
333		Метил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]етил]піперидин-4-карбоксилат
334		Етил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]етил]піперидин-4-карбоксилат
335		метил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]етил]-4-метилпіперидин-4-карбоксилат
336		2-(морфолін-4-іл)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат
337		Етил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]етил]-4-метилпіперидин-4-карбоксилат
338		2-(диметиламіно)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат

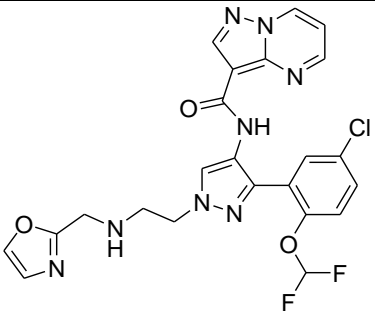
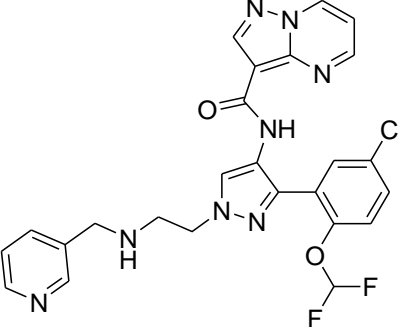
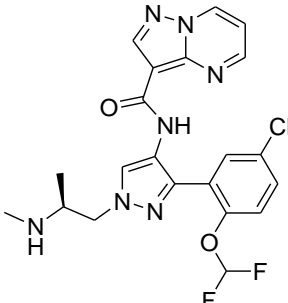
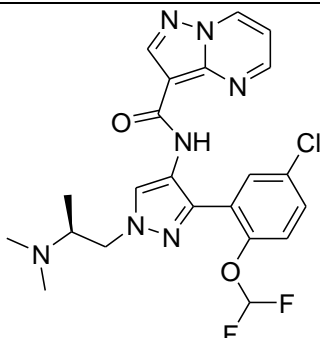
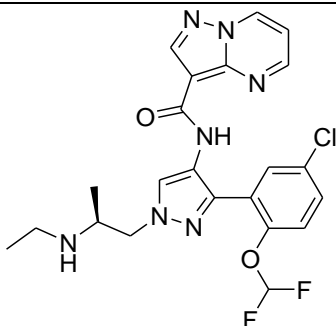
339		2-(морфолін-4-іл)етил 1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбоксилат
340		2-(диметиламіно)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбоксилат
341		Піперидин-4-ілметил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат
342		1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбонова кислота
343		1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота
344		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-[метил[(5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

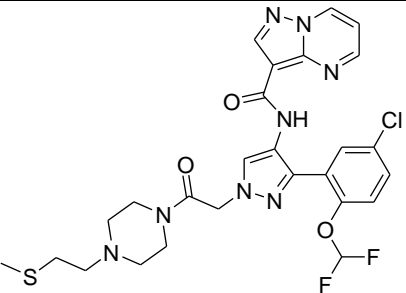
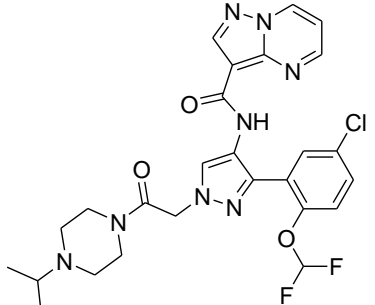
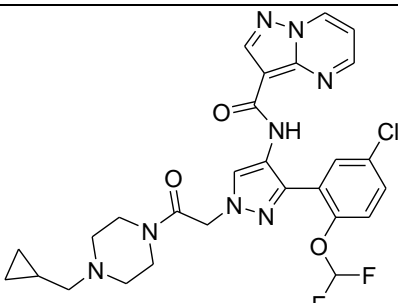
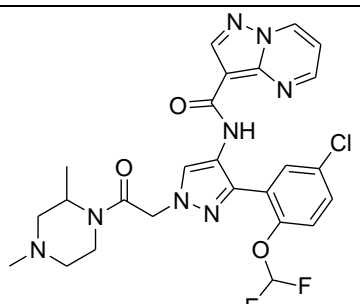
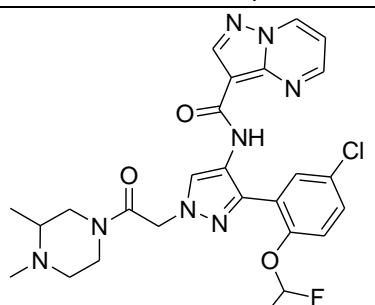
345		Метил-3-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл](метил)аміно]пропаноат
346		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-((4-(метилсульфаніл)феніл)метил)аміно)етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамі
347		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(2-оксооксан-4-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
348		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(морфолін-4-ілметил)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
349		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
350		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]піперидин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

351		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-оксо-2-[4-[(5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)метил]піперазин-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
352		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-[метил[(5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)метил]аміно]піперидин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
353		3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-іл]пропанова кислота
354		Трет-бутил-(3R,4R)-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат
355		(3S,4S)-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат
356		(3R,4R)-3-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

357	 <p>передбачувана</p>	Трет-бутил-(3S,4S)-3-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат
358		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R,4R)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
359		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S,4S)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
360		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R,4R)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
361		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S,4S)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

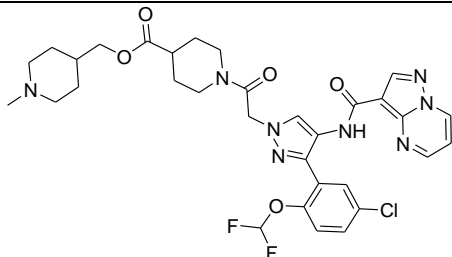
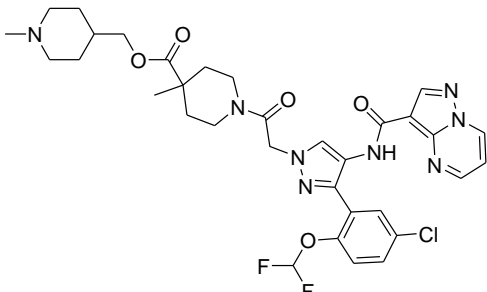
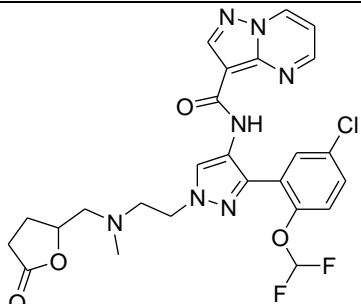
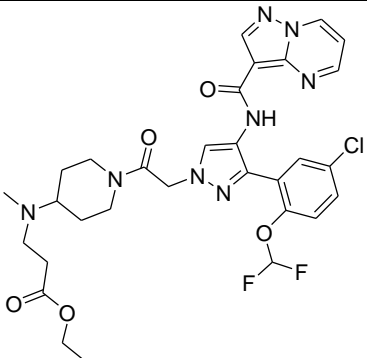
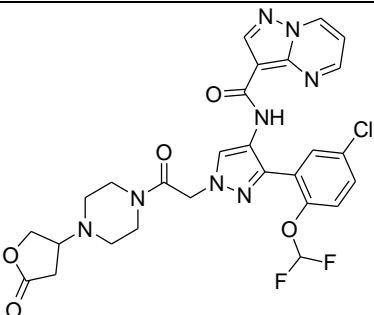
362		Етил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]етил)(піридин-3-ілметил)аміно]ацетат
363		2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]етил)(піридин-3-ілметил)аміно]оцтова кислота
364		Етил-2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]ацетат
365		2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]оцтова кислота
366		Етил-2-(4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл)ацетат

367		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(1,3-оксазол-2-ілметил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
368		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(піридин-3-ілметил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
369		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(метиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
370		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(диметиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
371		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(етиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

372		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(метилсульфаніл)етил] піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
373		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
374		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(циклопропілметил) піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
375		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2,4-диметилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
376		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(3,4-диметилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

377		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(2,2,4-триметилпіперазин-1-іл)етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
378		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
379		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(диметиламіно)етил] піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
380		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(1,3-оксазол-2-ілметил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
381		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

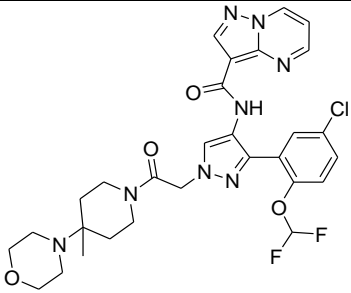
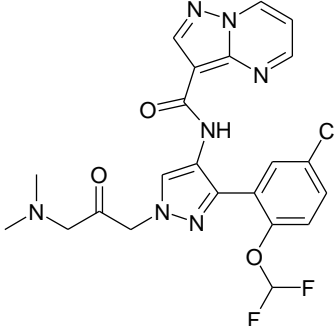
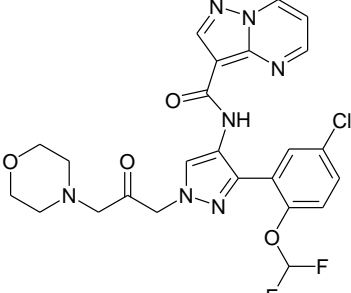
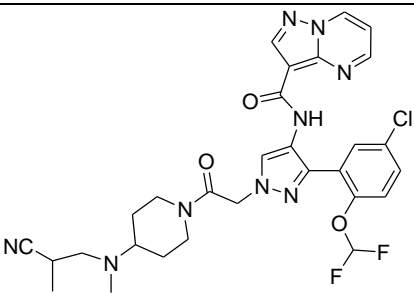
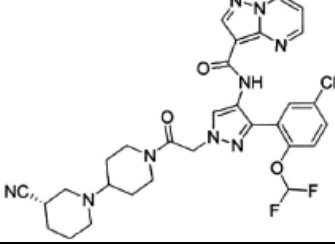
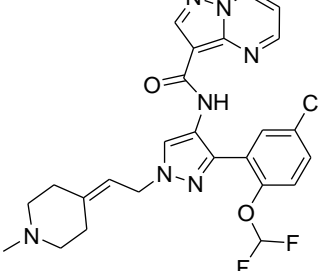
382		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-оксо-2-[4-[(5-оксооксолан-2-іл)метил]піперазин-1-іл]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
383		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(метилкарбамоїл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
384		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[(1R)-1-фенілетил]аміно]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
385		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[(1S)-1-фенілетил]аміно]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
386		Метил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]етил)аміно]ацетат
387		Метил-(2S)-2-аміно-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]бутаноат

388		(1-метилпіперидин-4-іл)метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)ацетил)піперидин-4-карбоксилат
389		(1-метилпіперидин-4-іл)метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбоксилат
390		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[метил(5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно)етил]-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
391		Етил-3-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл](метил)аміно]пропаноат
392		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(5-оксооксолан-3-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

393		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
394		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2E)-4-(морфолін-4-іл)бут-2-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
395		N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2E)-4-(4-метилпіперазин-1-іл)бут-2-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
396		2-(метилтіо)етил-2-(2-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)-1H-піразол-1-іл)етиламіно)ацетат
397		Етил-2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо)-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]ацетат
398		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

399		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-((S)-тетрагідрофуран-3-іламіно)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
400		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((2-(диметиламіно)-2-оксоетил)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
401		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2-(диметиламіно)-2-оксоетиламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
402		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-((R)-тетрагідрофуран-3-іламіно)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
403		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-гідрокси-3-морфолінопропіл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

404		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(3-(диметиламіно)-2-гідроксипропіл)-1Н-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
405		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл)-1Н-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
406		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2-ціаноетил)піперазин-1-іл)-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
407		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-2-(4-(3-оксопіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)етил)-1Н-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
408		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-2-(4-(піперазин-1-карбоніл)піперидин-1-іл)етил)-1Н-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
409		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(3-ціанопіролідин-1-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

410		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-метил-4-морфолінопіперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
411		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(3-(диметиламіно)-2-оксопропіл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
412		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(3-морфоліно-2-оксопропіл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
413		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-((2-ціанопропіл)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
414		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-((S)-3-ціано-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
415		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(1-метилпіперидин-4-іліден)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

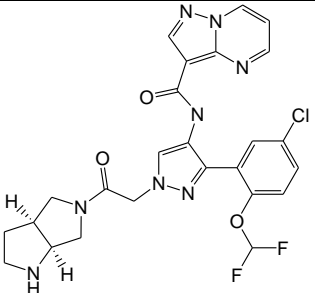
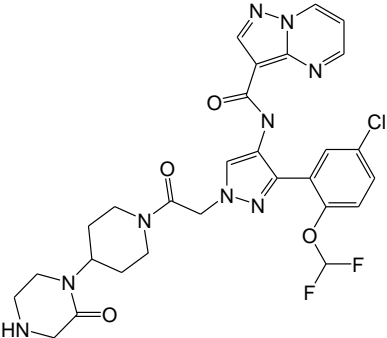
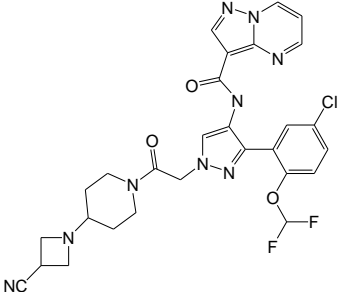
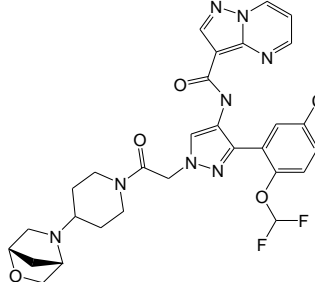
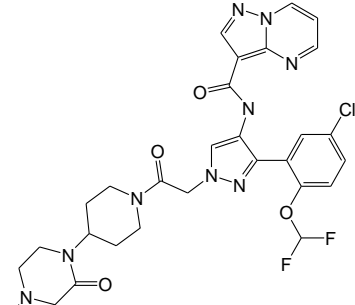
416		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
417		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(2-оксопіперазин-1-іл)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
418		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-3-(піперидин-1-іл)пропіл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
419		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2-ціаноетил)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
420		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((2-ціаноетил)(метил)аміно)циклогексиліден)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
421		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2-ціаноетиламіно)циклогексиліден)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

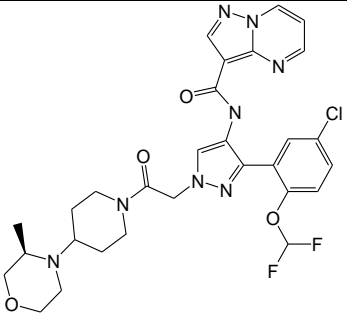
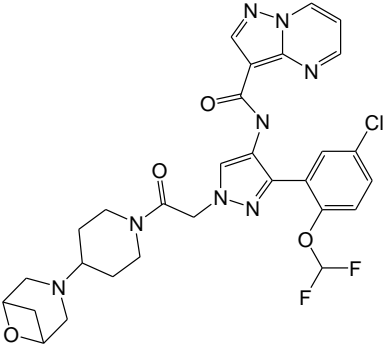
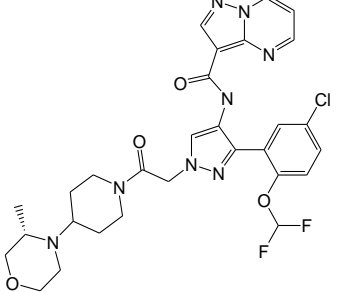
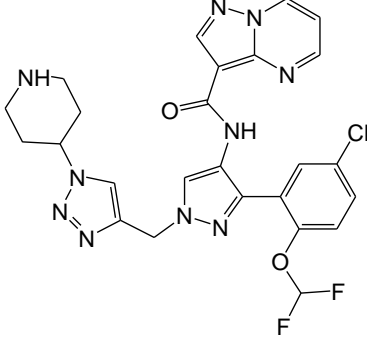
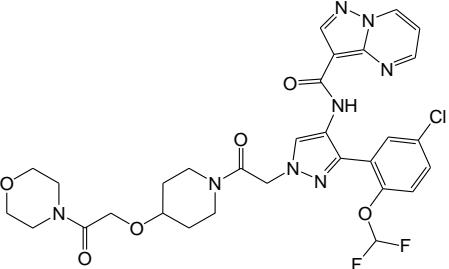
422		N-(1-(2-(4-аміноциклогексиліден) етил)-3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
423		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(((S)-2-(диметилкарбамоїл) піролідін-1-іл)метил)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
424		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((S)-2-(диметилкарбамоїл) піролідін-1-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
425		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(((S)-2-(метилкарбамоїл) піролідін-1-іл)метил)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

426		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((S)-2-(метилкарбамоїл) піролідин-1-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
427		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((4-(2-(диметиламіно)-2-оксоетил)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
428		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((1-(2-(диметиламіно)-2-оксоетил)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
429		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-2-(4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперазин-1-іл)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
430		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(1-метил-гексагідропіроло[3,4-b]пірол-5(1H)-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
431		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((1-ціаноциклопропіл) (метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

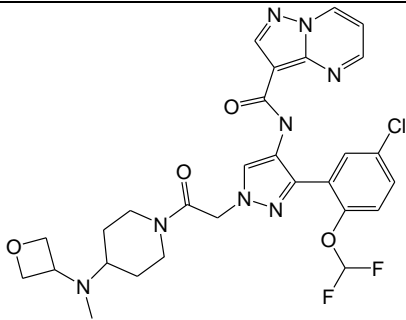
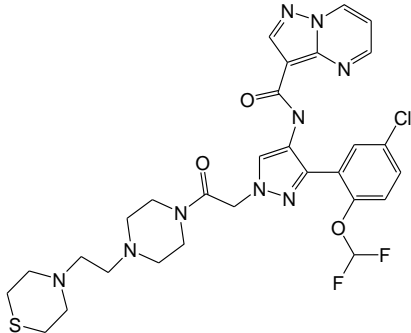
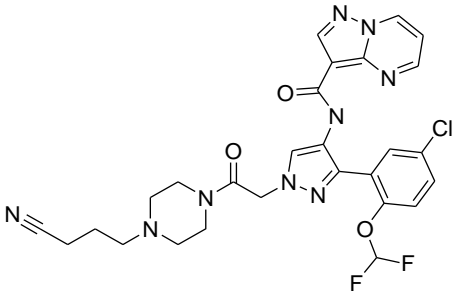
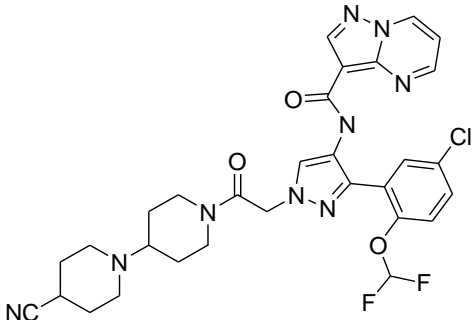
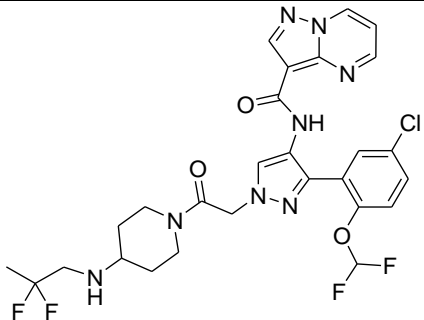
432		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(метил((R)-тетрагідрофуран-3-іл)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
433		N-(1-(2-(4-(((1,3-діоксолан-2-іл)метил)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
434		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-2-(4-тіоморфоліно піперидин-1-іл)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
435		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(((1-ціано-2-метил)циклопропіл)метил)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
436		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(1-ціаноциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
437		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-2-(4-(тетрагідрофуран-3-іл)піперазин-1-іл)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

438		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(метил((2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
439		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(октагідропіроло[3,4-b]піридин-6-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
440		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(1-метил-октагідропіроло[3,4-b]піридин-6-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
441		N-(1-(2-(4-(1,4-оксазепан-4-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
442		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(метил((S)-тетрагідрофуран-3-іл)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
443		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-2-(4-тіоморфоліно піперидин-1-іл)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду оксид

444		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-((3aS,6aS)-гексагідропіроло[3,4-b]пірол-5(1H)-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід
445		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-2-(4-(2-оксопіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід
446		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(3-ціаноазетидин-1-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід
447		N-(1-(2-(4-((1S,4S)-5-окса-2-аза-біцикло[2,2,1]гептан-2-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід
448		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(4-метил-2-оксопіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід

449		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((R)-3-метилморфоліно) піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
450		N-(1-(2-(4-(6-окса-3-аза-біцикло[3,1,1]гептан-3-іл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
451		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((S)-3-метилморфоліно) піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
452		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-((1-(піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
453		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2-морфоліно-2-оксоетокси) піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

454		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-((1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
455		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-((1-(1-(тетрагідрофуран-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
456		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(3-ціанопропіламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
457		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-((1-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
458		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-2-(4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)піперазин-1-іл)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

459		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(метил(оксетан-3-іл)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
460		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-2-(4-(2-тіоморфоліноетил)піперазин-1-іл)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
461		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(3-ціанопропіл)піперазин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
462		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-ціано-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
463		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2,2-дифторпропіламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

464		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((3-ціанопропіл)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
465		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((2-ціано-2-метилпропіл)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
466		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2-ціано-2-метилпропіламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
467		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(((1-ціаноциклопропіл)метил)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
468		N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(((1-ціаноциклопропіл)метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Сполуки згідно з даним винаходом можуть містити один або більше ніж один асиметричний атом вуглецю. Відповідно, сполуки можуть існувати у вигляді діастереомерів, енантіомерів або їх сумішей. При синтезі сполук можуть використовуватися рацемати, діастереоізомери або енантіомери в якості вихідних матеріалів або в якості проміжних продуктів. Суміші окремих діастереомерних сполук можуть бути розділені або збагачені одним або більше ніж одним конкретним діастереомером за допомогою хроматографічних або кристалізаційних способів. Так само енантіомерні суміші можуть бути розділені або енантіомерно збагачені за допомогою тих же або інших методик, відомих в даній області. Кожний з асиметричних атомів вуглецю або азоту може знаходитися в конфігурації R або S, і обидві ці конфігурації входять в обсяг даного винаходу.

У структурах, показаних в даному документі, якщо не вказана стереохімія будь-якого конкретного хірального атома, то всі стереоізомери розглядаються і включені в якості сполук згідно з даним винаходом. Якщо стереохімія вказана заштрихованим клином або пунктирною лінією, представляючи певну конфігурацію, то даний стереоізомер є таким, як зазначено і визначено. Якщо використовуються заштриховані клини або пунктирні лінії, то мається на увазі відносна стереохімія, якщо не вказано інше.

Інший аспект включає проліки сполук згідно з даним винаходом, таких як сполуки формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуки з таблиці 1 або із прикладів 1-468, що включають відомі аміно-захисні та карбокси-захисні групи, які вивільняються, наприклад, гідролізуються, утворюючи сполуки згідно з даним винаходом в фізіологічних умовах.

Термін "проліки" відноситься до попередника або похідної фармацевтично активної речовини, яка є менш ефективною для пацієнта в порівнянні з вихідним лікарським засобом і здатні ферментативно або гідролітично активуватися або перетворюватися в більш активну вихідну форму. Див., наприклад, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) і Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (Ed.), Pp. 247-267, Humana Press (1985). Проліки включають, але не обмежуються ними, фосфатвмісні проліки, тіофосфатвмісні проліки, сульфатвмісні проліки, пептидвмісні проліки, проліки з модифікованими D-амінокислотами, глікозильовані проліки, β -лактамі-містять проліки, можливо заміщені феноксиацетамід-містять проліки або можливо заміщені фенілацетамід-містять проліки, а також 5-фторцитозинові і 5-фторуридинові проліки.

Особливим класом проліків є сполуки, в яких атом азоту в аміно-, амідно-, аміноалкіленаміно-, іміноалкіленаміно- або гуанідин-групі заміщений гідроксильною групою, алкілкарбонільною (-CO-R) групою, алкоксикарбонільною (-CO-OR) або ацилоксикарбонільною (-CO-ORO-CO-R) групою, де R являє собою моновалентну або двовалентну групу, наприклад, алкіл, алкілен або арил, або групу, що має формулу -C(O)-O-CR₁P₂-галогеналкіл, де P₁ і P₂ є однаковими або різними і являють собою водень, алкіл, алкокси, ціано, галоген, алкіл або арил. У конкретному втіленні атом азоту є одним з атомів азоту амідно-групи сполук формули (00A), (0A) або (A) або її субформули. Проліки можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки згідно з винаходом, такої як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, з активованою групою, такою як ацильна група, для зв'язування, наприклад, атома азоту в з'єднанні з ілюстративним карбонілом активованої ацильної групи. Прикладами активованих карбонільних сполук є ті, які містять групу, що заміщується, приєднану до карбонільної групи, і включають, наприклад, ацилгалогеніди, ациламіни, солі ацилпіридинію, ацилалкокси, ацилфенокси, такі як п-нітрофеноксиацил, динітрофеноксиацил, фторфеноксиацил і дифторфеноксиацил. Реакції, як правило, проводять в інертних розчинниках при знижених температурах, наприклад, від -78 до приблизно 50 °C. Реакції також можуть бути проведені в присутності неорганічної основи, наприклад карбонату калію або бікарбонату натрію, або в присутності органічної основи, такої як амін, включаючи піридин, триметиламін, триетаноламін або т.п.

Також включені додаткові типи проліків. Наприклад, вільна карбоксильна група сполуки згідно з даним винаходом, такої як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або відповідна сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, що містить вільний карбоксил, може бути дериватизована в формі амиду або алкілового ефіру. Як інший приклад сполуки згідно з винаходом, що містять вільні гідроксильні групи, можуть бути дериватизовані в формі проліків шляхом перетворення гідроксильної групи в таку групу як фосфатноефірна, гемісукцинатна, диметиламіноацетатна або фосфорилоксиметилкарбонільна групи, але не обмежуючись ними, як це викладено в Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19: 115. Також включені карбаматні проліки гідроксильних і аміногруп, як і карбонатні проліки, сульфатні складні ефіри і сульфатні складні ефіри гідроксильних груп. Також включена дериватизація гідроксильних груп у формі (ацилокси) метилових і (ацилокси) етилових ефірів, де ацильна група може являти собою алкільний складний ефір, можливо, заміщений групами, що включають, ефірну, амінову і карбоновокислотну функціональну групу, але не обмежуючись ними, або де ацильна група являє собою складний ефір амінокислоти, як описано вище. Проліки цього типу описані в J. Med. Chem., (1996), 39:10. Більш конкретні приклади включають заміну атома водню спиртової групи такою групою як (C₁-C₆)-алканойлоксиметил, 1-((C₁-C₆)-алканойлокси)етил, 1-метил-1-((C₁-C₆)-алканойлокси)етил, (C₁-C₆)-

алкоксикарбонілоксиметил, N-(C₁-C₆) алкоксикарбоніламінометил, сукциноіл, (C₁-C₆)-алканоіл, альфа-аміно-(C₁-C₄) алканоіл, арилацил і альфа-аміноацил або альфа-аміноацил-альфа-аміноацил, де кожна з альфа-аміноацил-груп незалежно вибрана з природних L-амінокислот, R(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)алкіл)₂ або глікозилу (радикал, що утворюється в результаті

5 видалення гідроксильної групи напівацеталу з вуглеводню).

Поняття "група, що заміщується" відноситься до частини першого реагенту в хімічній реакції, яка заміщується з першого реагенту в ході хімічної реакції. Приклади груп, що заміщуються включають, але не обмежуються ними, атоми галогену, алкокси- і сульфонілокси-групи. Приклади сульфонілокси-групи включають, але не обмежуються ними, алкілсульфонілокси-групи (наприклад, метилсульфонілокси- (мезилат-група) і трифторметилсульфонілокси-групи (трифлат-група)) і арилсульфонілокси-групи (наприклад, п-толуолсульфонілокси (тозилат-група) і п-нітросульфонілокси (нозилат-група)).

Синтез сполук-інгібіторів Янус-кіназ

15 Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути синтезовані за допомогою шляхів синтезу, описаних в даному документі. У деяких втіленнях можуть бути використані процеси, добре відомі в області хімії, на додаток до опису, що міститься в даному документі. Вихідні матеріали, як правило, доступні з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemicals (Мілуокі, Вісконсин), або можуть бути легко одержані з використанням способів, добре відомих фахівцям в даній області (наприклад, одержані способами, в цілому описаними в Louis F. Fieser and Mary Fieser,

20 Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, NY (1967-1999 ed.), Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включаючи додатки (також доступні онлайн через базу даних Beilstein)), або в Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984.

Сполуки можуть бути одержані окремо або у вигляді бібліотек сполук, що містять щонайменше 2, наприклад, від 5 до 1000 сполук або від 10 до 100 сполук. Бібліотеки сполук можуть бути одержані за допомогою комбінаторного підходу "розподілення та змішування" або шляхом множинного паралельного синтезу з використанням хімічних реакцій в розчині або твердофазних хімічних реакцій відповідно до методик, відомих фахівцям в даній області. Таким чином, відповідно до іншого аспекту даного винаходу запропонована бібліотека сполук, що

30 містить щонайменше 2 сполуки згідно з винаходом, таких як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або з прикладів 1-468.

3 Ілюстративною метою реакційні схеми 1-26, зображені нижче, пропонують шляхи синтезу сполук згідно з даним винаходом, а також ключові проміжні продукти. Більш докладний опис окремих етапів реакцій наведено в розділі Приклади, представленою нижче. Фахівцям в даній області буде зрозуміло, що можуть бути використані й інші шляхи синтезу. Хоча деякі конкретні вихідні матеріали і реагенти зображені на схемах і обговорюються нижче, вони можуть бути замінені іншими вихідними матеріалами і реагентами, щоб забезпечити різні похідні або умови реакції. Крім того, багато з сполук, одержаних способами, описаними нижче, можуть бути

40 додатково модифіковані в світлі даного опису з використанням традиційних хімічних реакцій, добре відомих фахівцям в цій області.

При одержанні сполук згідно з даним винаходом може бути необхідний захист функціональних груп (наприклад, первинного або вторинного аміну) проміжних продуктів. Необхідність такого захисту буде варіювати в залежності від природи функціональної групи і умов способів одержання. Відповідні аміно-захисні групи включають ацетил, трифторацетил, бензил, фенілсульфоніл, трет-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBz) і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл (Fmoc). Фахівець у даній галузі легко зможе визначити потребу в такому захисті. Загальний опис захисних груп та їх застосування див. в T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

50 Інші перетворення, які зазвичай використовуються в синтезі сполук згідно з даним винаходом, які можуть бути здійснені з використанням різних реагентів і умов, включають наступні:

(1) взаємодія карбонової кислоти з аміном з утворенням амідів. Таке перетворення може бути досягнуто за допомогою різних реагентів, відомих фахівцям в даній області, але всеосяжний огляд можна знайти в Tetrahedron, 2005, 61, 10827-10852.

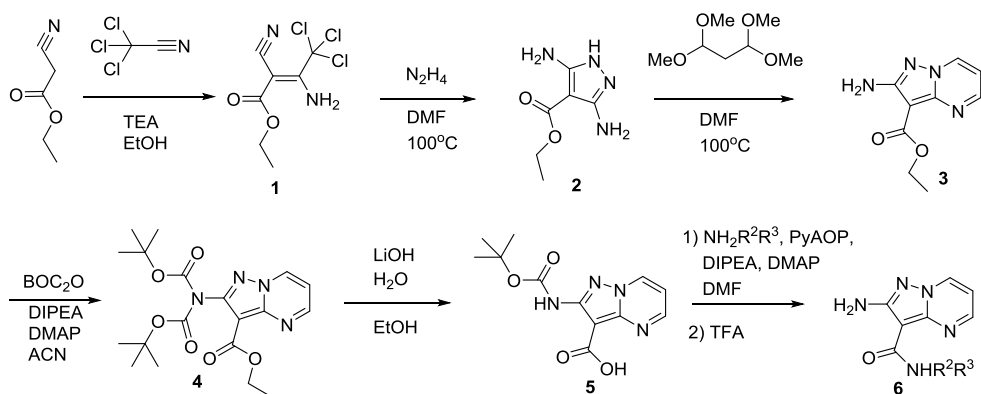
(2) взаємодія первинного або вторинного аміну з арилгалогенідом або псевдогалогенідом, наприклад, трифлатом, широко відоме як "крос-сполучення Бухвальда-Хартвіга", може бути досягнуто за допомогою різних каталізаторів, лігандів і основ. Огляд цих способів наводиться в Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents 2010, 575-581.

(3) паладієву реакцію крос-сполучення між арилгалогенідом і вінілбороновою кислотою або складним ефіром бороновою кислотою. Це перетворення являє собою тип "крос-сполучення Сузуки-Міяура" одного класу реакції, який був детально розглянутий в Chemical Reviews, 1995, 95 (7), 2457-2483.

(4) гідроліз складного ефіру з одержанням відповідної карбонової кислоти добре відомі фахівцям в даній області, і умови включають: для метилових і етилових ефірів застосування сильної водної основи, такої як гідроксид літію, натрію або калію, або сильною водною мінеральною кислотою, такою як HCl; для трет-бутилового ефіру гідроліз буде проводитися з використанням кислоти, наприклад, HCl в діоксані або трифтороцтовій кислоті (TFA) в дихлорметані (DCM).

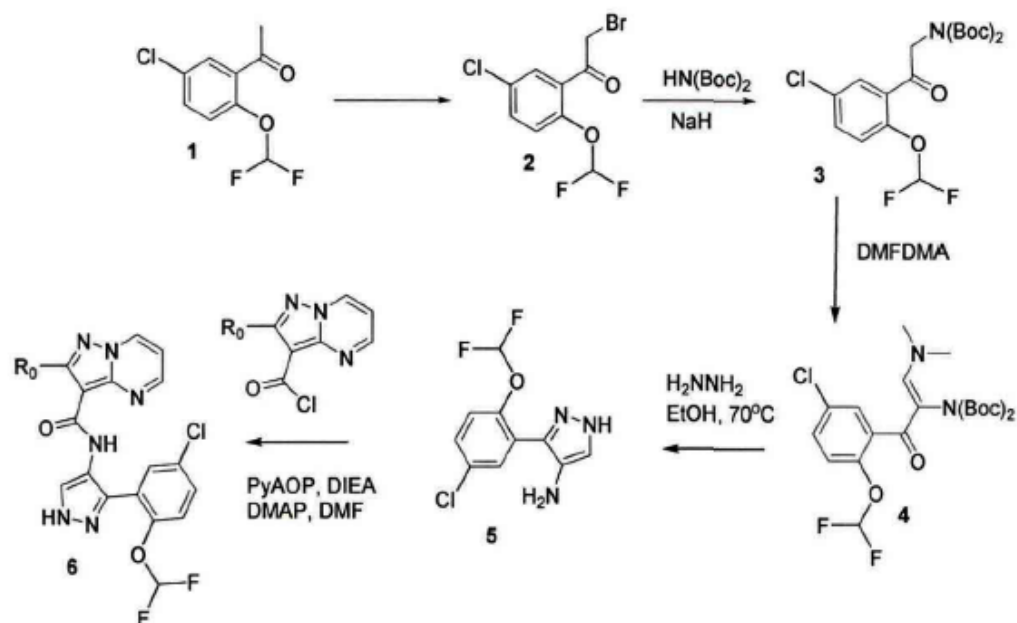
Інші приклади перетворень обговорюються нижче в наступних схемах.

Реакційна схема 1



Сполуки формули 6 можуть бути синтезовані, як показано на реакційній схемі 1. Трихлорацетонітрил може вступати в реакцію з етиловим ефіром ціанооцтової кислоти, утворюючи сполуку 34. Сполука 1 може бути конденсована з гідразинном, утворюючи сполуку 2, яка потім може бути конденсована з 1,1,3,3-тетраметоксипропаном, утворюючи сполуку 3. Амін 3 може бути двічі Вос-захищеним, утворюючи сполуку 4, яка потім може бути гідролізована гідроксидом літію, утворюючи карбонову кислоту 5. Карбонова кислота 5 потім може бути з'єднана з різними амінами в присутності PyAOP, DIEA і DMAP, утворюючи сполуки формули 6.

Реакційна схема 2

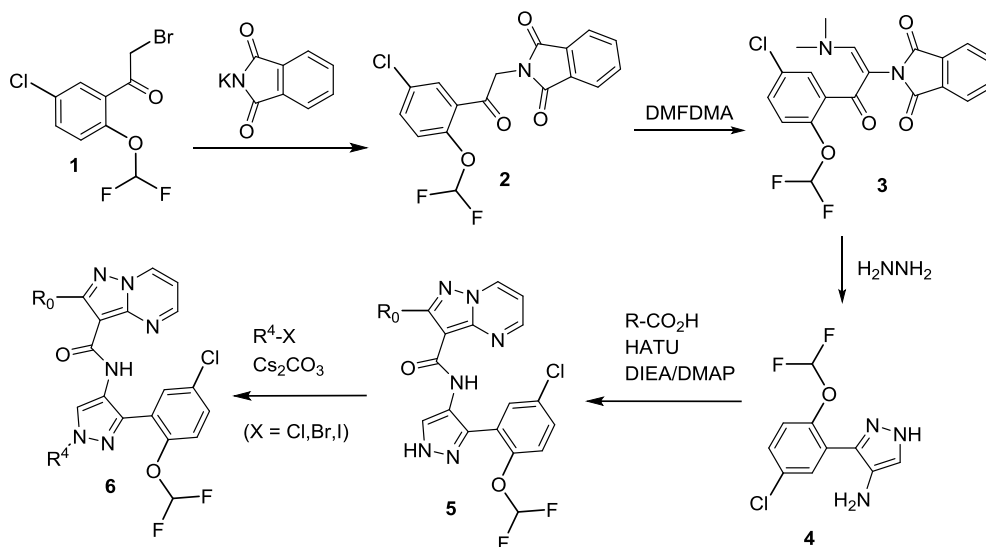


Спосіб синтезу сполук формули 5 показаний на реакційній схемі 2. α -бромкетони можуть бути утворені з сполуки 1 за допомогою такого реагенту як бромін. Алкілювання ди-трет-бутабомінодикарбонату гібридом натрію і різними α -бромкетонами 2 дає сполуку 3. Сполука 3

може бути підігріта з DMFDMA, утворюючи сполуку 4. Циклізація сполуки 4 з гіdraзином в етанолі дає сполуку піразолу 5. Поєднання сполуки 5 з піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоною кислотою в присутності PyAOP, DIEA і DMAP дає сполуку формули 6.

Реакційна схема 3

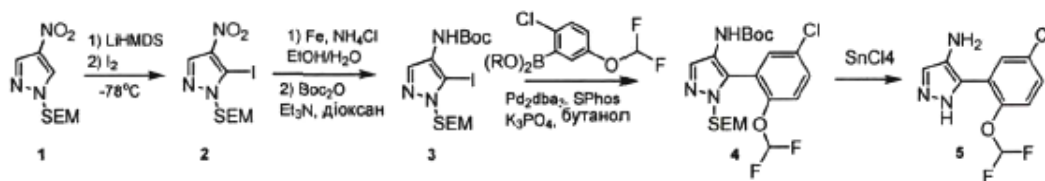
5



Альтернативний спосіб синтезу сполук формули 6 описаний на реакційній схемі 3. Алкілювання фталаміду калію α -бромкетонами 1 дає сполуку 2. Конденсація з DMFDMA дає сполуки 3. Сполуку 3 може бути циклізовано з гіdraзином, утворюючи сполуку 4, яка потім може бути зв'язана з піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоною кислотою в умовах формування аміду за допомогою HATU, утворюючи сполуки формули 5. Алкілювання сполуки 5 з алкілгалогенідами в присутності карбонату цезію дає сполуки формули 6.

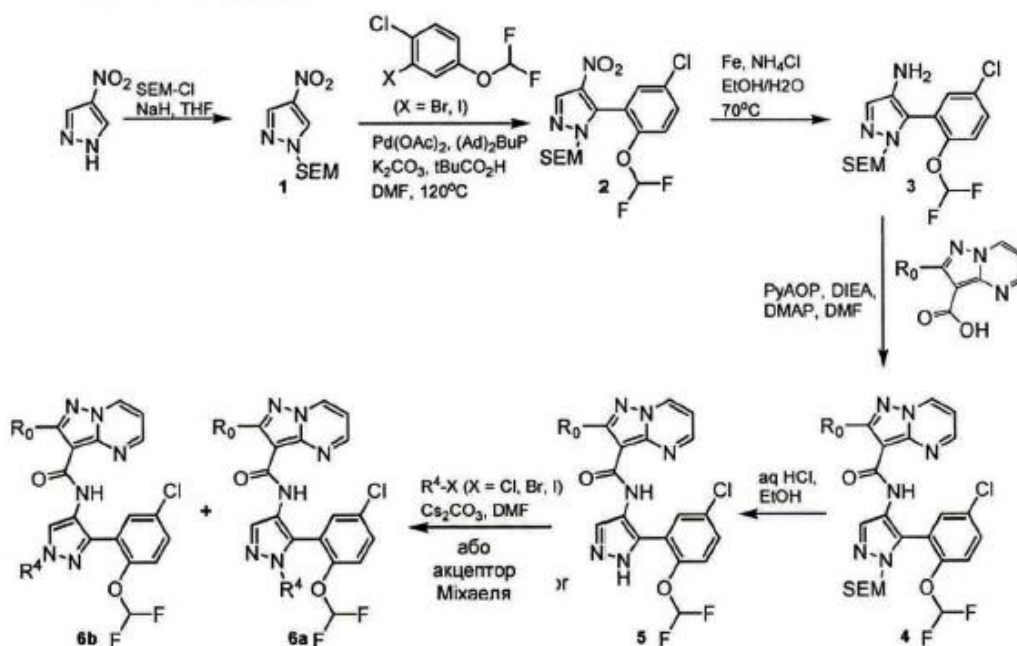
Реакційна схема 4

15



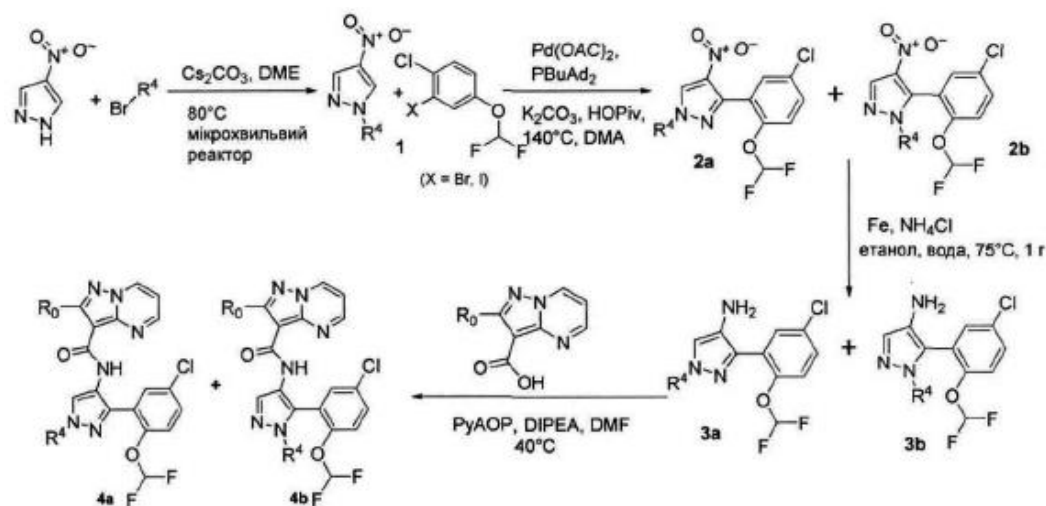
Реакційна схема 4 ілюструє альтернативний синтез сполук формули 5. Нітро-SEM-піразолову сполуку 1, одержану як за реакційною схемою 5, можна регіоселективно депротонувати за допомогою гексаметилдисилазиду літію при низькій температурі і зупинити реакцію за допомогою йоду, одержуючи 2. Нітро-групу сполуки 2 можна відновити в присутності заліза і хлориду амонію, а потім за допомогою Вос-захисту одержати сполуку 3. Сполуку 3 можна з'єднувати в умовах реакції Сузукі з арилбороновими кислотами або арилборонатами, утворюючи сполуки 4. Після відщеплення Вос-групи за допомогою тетрахлориду олова одержують сполуки формули 5.

Реакційна схема 5



Альтернативний спосіб синтезу сполук формули 6a і 6b показаний на реакційній схемі 5. Комерційно доступний 4-нітро-1H-піразол може бути захищений за допомогою [β-(триметилсиліл)етокси]метил(SEM)-групи шляхом обробки гібридом натрію і (2-(хлорметокси)етил)триметилсиланом. Одержану сполуку 1 можна арилювати арилбромідами або йодидами в умовах каталізу паладієм, одержуючи 4-нітро-5-арил-піразолові формули 2. Нітро-групу сполук 2 можна відновити в присутності заліза і амонію хлориду, одержуючи амінопіразоли 3. Амідне сполучення з комерційно доступною піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбовою кислотою в присутності PyAOP, DIEA і DMAP дає сполуки 4. Видалення захисної SEM-групи водним розчином HCl в етанолі утворює сполуки 5, які можна алкілювати за допомогою алкілгалогенідів в присутності відповідної основи, такої як карбонат цезію, або за допомогою акцепторів Міхаеля, утворюючи сполуки формули 6a і 6b.

Реакційна схема 6

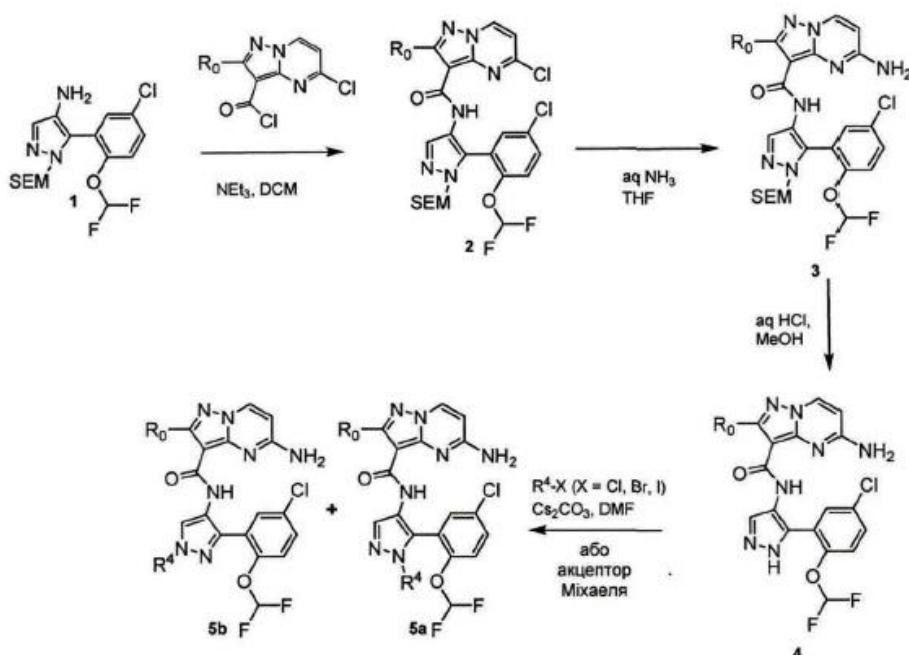


Альтернативний спосіб синтезу сполук формули 4a та 4b показаний на реакційній схемі 6. Комерційно доступний 4-нітро-1H-піразол можна ввести в реакцію з алкілбромідами в присутності цезію карбонату при 55 °C протягом 12 г, утворюючи сполуку 1. Сполуку 1 можна ввести в реакцію з арилбромідами в N,N-диметилацетаміді в присутності паладію (II) ацетату, ди(1-адамтил)-н-бутилфосфіну, калію карбонату і триметилоцтової кислоти, утворюючи сполуки 2a і 2b. Співвідношення продуктів 2a:2b варіює залежно від замісника R1, але в цілому реакція сприяє формуванню продукту 2b. Сполуки 32a і 32b можна відновити до сполук 3a і 3b в

присутності заліза і амонію хлориду в етанолі і воді. З'єднання сполук 3а і 3б з піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоною кислотою в присутності PyAOP, DIEA і DMAP може дати сполуки формули 4а та 4б.

Реакційна схема 7

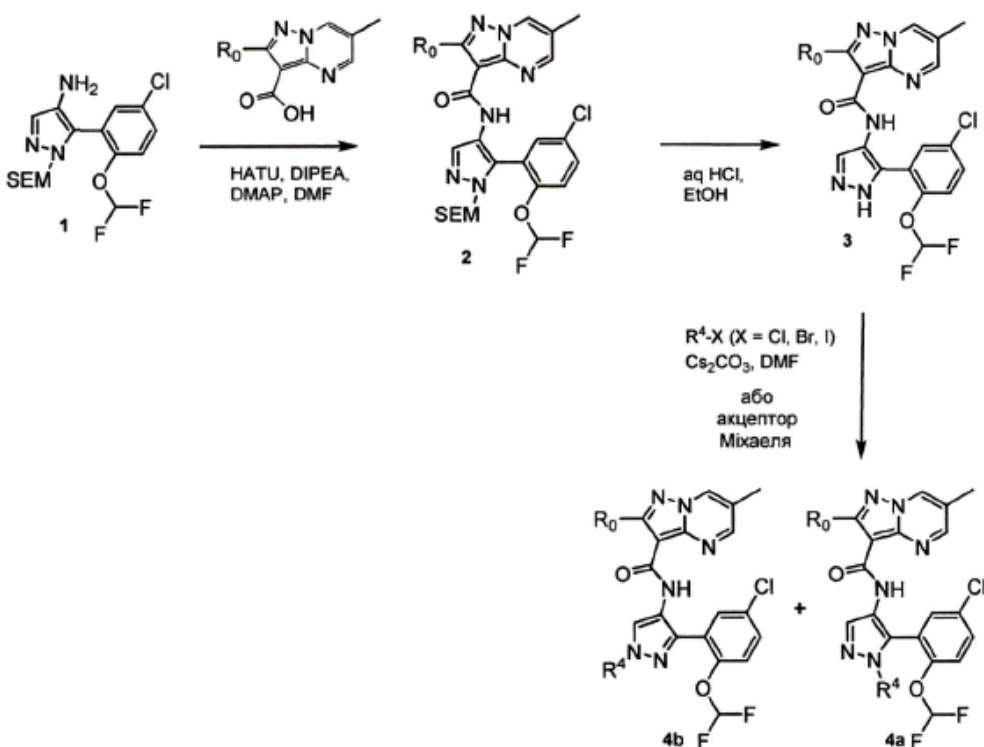
5



Амідне сполучення 1 з 5-хлор-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонілхлоридом (одержаним відповідно до процедури в Journal of Medicinal Chemistry, 55 (22), 10090-10107; 2012) в присутності триетиламіну дає сполуки формули 2. Обробка 2 водним розчином аміаку утворює сполуки формули 3. Видалення захисної SEM-групи водним розчином HCl в метанолі утворює сполуки формули 4, які можна алкілувати за допомогою алкілгалогенідів в присутності відповідної основи, такої як цезію карбонат, або в присутності акцепторів Міхаеля, утворюючи сполуки формули 5а і 5б.

Реакційна схема 8

15

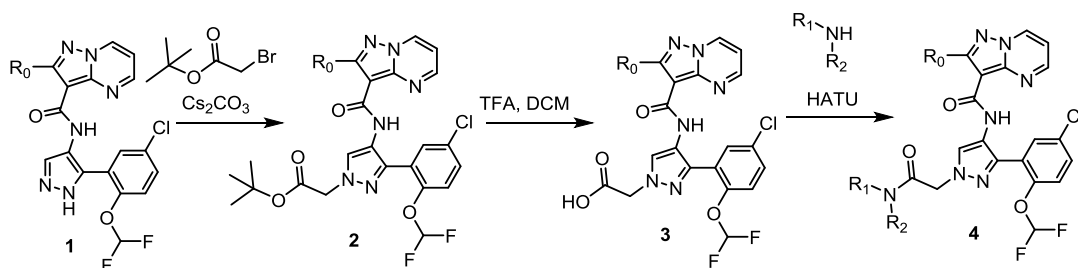


Спосіб синтезу сполук формули 4а та 4b показаний на реакційній схемі 8. Амідне з'єднання сполуки 1 з комерційно доступною 6-метил-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоною кислотою в присутності HATU і DIPEA дає сполуку 2. Видалення захисної SEM-групи водним розчином HCl в етанолі утворює сполуки 3, які можна алкілувати за допомогою алкілгалогенідів в присутності

5

відповідної основи, такої як цезію карбонат, або в присутності акцепторів Міхаеля, утворюючи сполуки формули 4а та 4b.

Реакційна схема 9

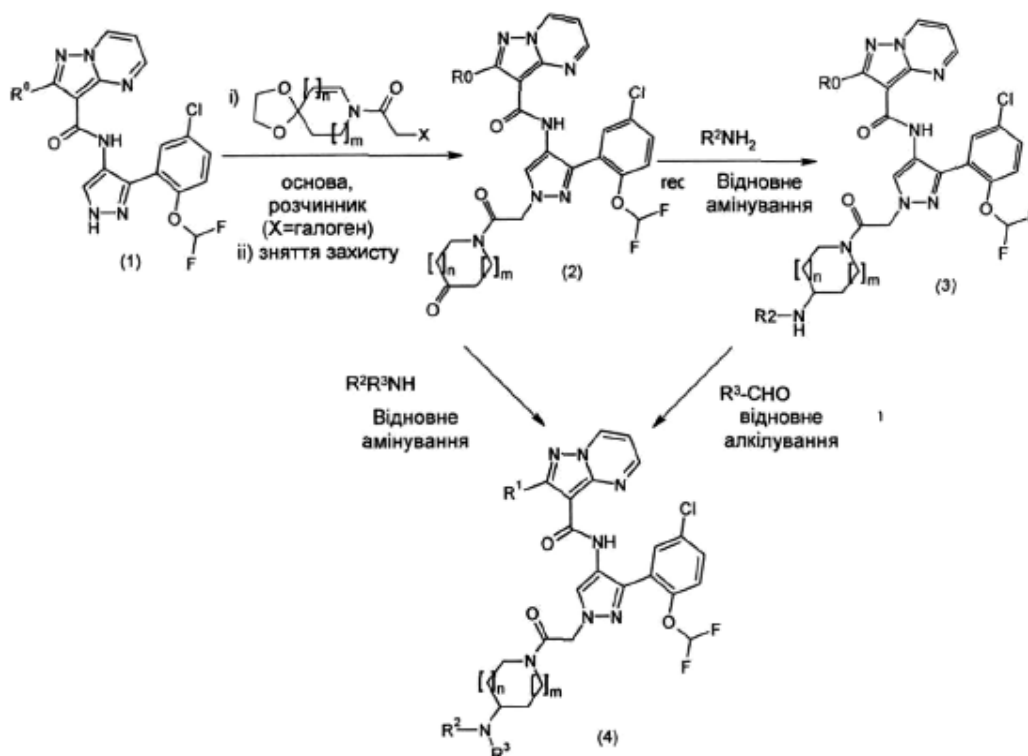


10

Сполуки формули 4 можуть бути синтезовані, як показано на схемі реакції 9. Піразолову сполуку 1 (одержану, як описано в даному документі) можна алкілувати за допомогою трет-бутил-бромацетату в присутності карбонату цезію, утворюючи проміжний продукт 2. 2 можна обробити трифтороцтовою кислотою, утворюючи кислоти 3, які потім можна ввести в реакцію з первинними або вторинними амінами в присутності зв'язуючого реагенту, такого як N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат (HATU), утворюючи сполуки формули 4.

15

Реакційна схема 10

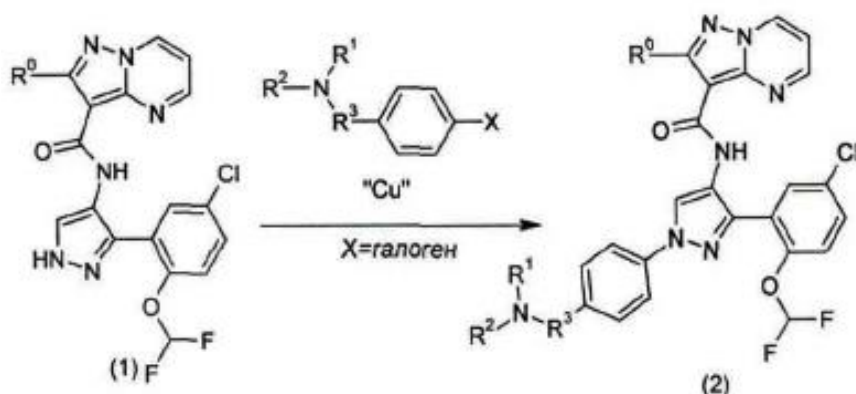


20

У відповідності зі схемою 10 сполуку 1 можна ввести в реакцію з α -галогенамідом в присутності основи, такої як цезію карбонат, і потім зняти захист в водних кислих умовах, утворюючи сполуки типу 2. Сполуки типу 2 можуть вступати в реакцію з первинними або вторинними амінами в відновлюючих умовах, утворюючи сполуки типу 4 і 3 відповідно, за допомогою відновлюючого реагенту, наприклад натрію триацетоксисборогідриду. Далі проміжний продукт 3 можна одержати за допомогою реакції з альдегідом в присутності відповідного відновлюючого агента, такого як натрію триацетоксисборогідрид, утворюючи сполуки 4.

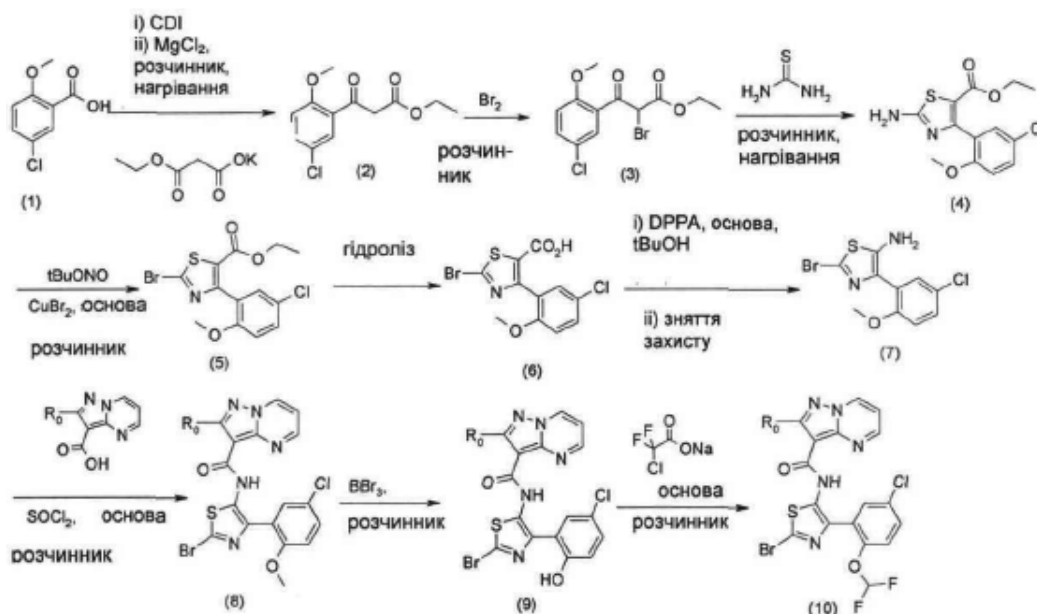
25

Реакційна схема 11



- 5 Піразолові сполуки формули 1 можна одержати через каталізоване міддю сполучення, наприклад, з фенілідодом, що містить в бічному ланцюзі вторинний або третинний амін, утворюючи сполуку 2.

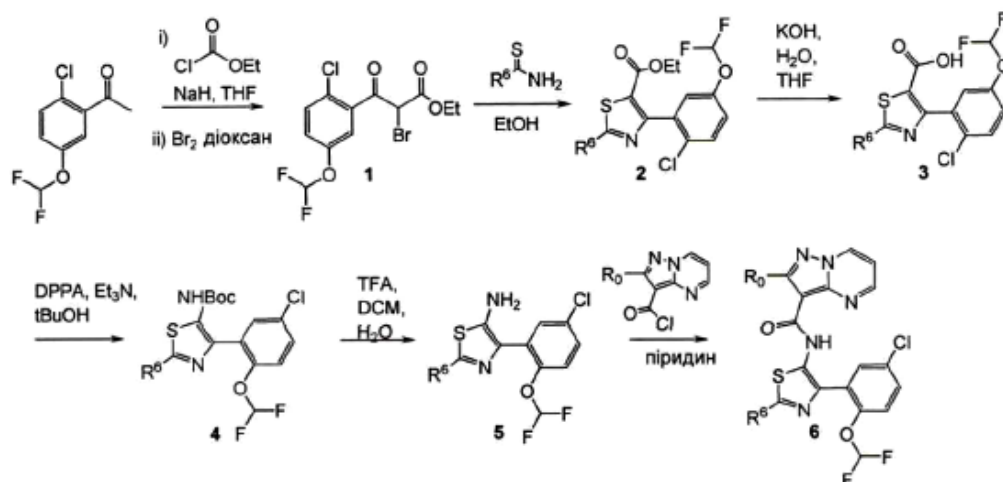
Реакційна схема 12



10

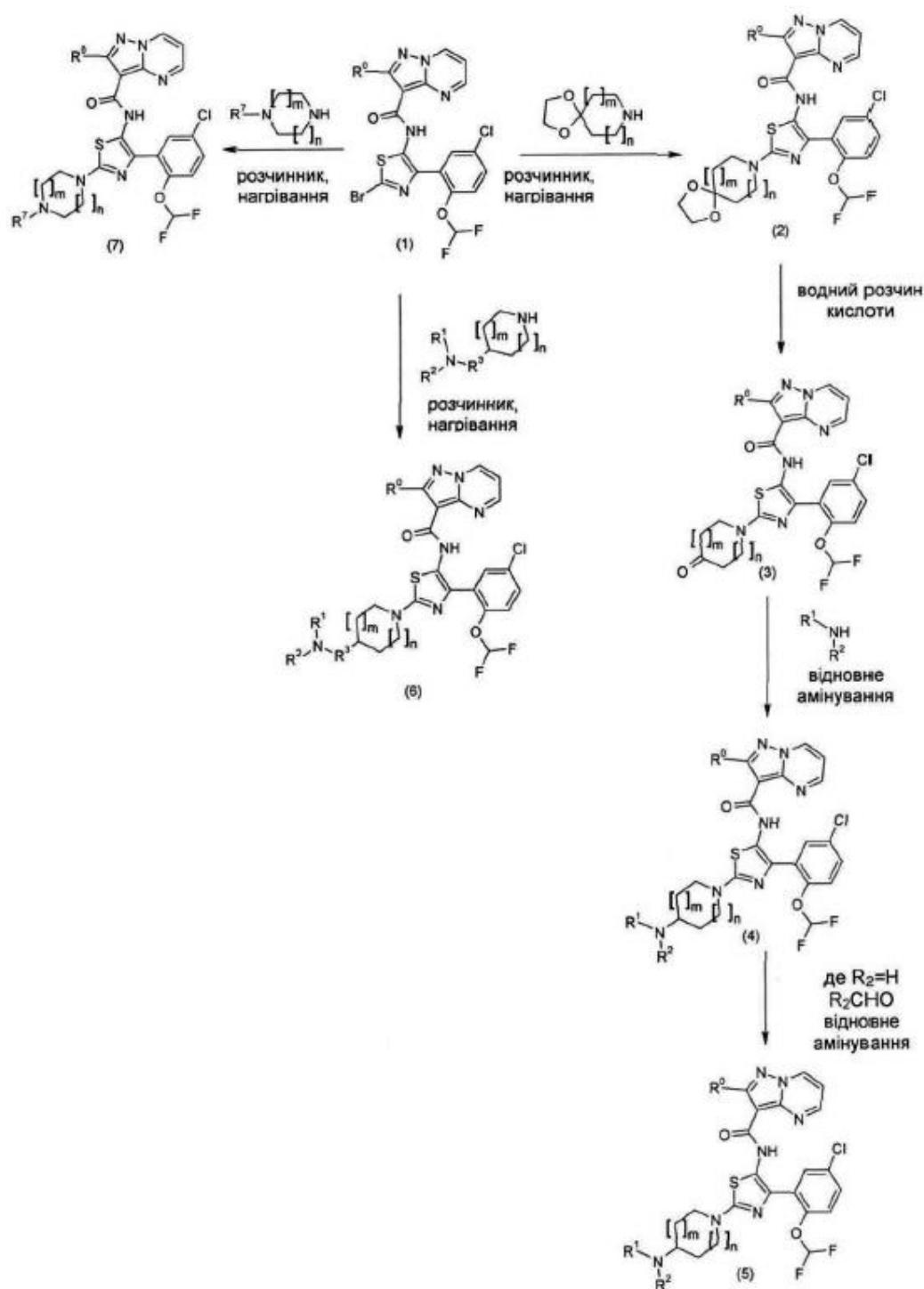
- Обробка сполуки 3 тіосечовиною у відповідному розчиннику, такому як етанол, з нагріванням дає тіазолову сполуку 4. Амініотіазол 4 можна перетворити в бромід 5 шляхом обробки $t\text{BuONO}$, CuBr_2 у відповідному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі. Подальший
- 15 гідроліз сполуки 5 за допомогою водної основи, такої як гідроксид калію, в сумісному розчиннику, такому як етанол, буде давати кислоту (6). Сполуку 7 можна одержати шляхом обробки сполуки 6 дифенілфосфорилазидом (DPPA) в трет-бутанолі з подальшим зняттям захисту в кислих умовах. Активація піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти
- 20 тіонілхлоридом в розчиннику, такому як THF, в присутності основи, такої як DIPEA, і подальша реакція з 7 утворює сполуку 8. Деметилування арилметилефіру 8, наприклад, за допомогою BBr_3 в DCM з подальшим алкілуванням хлордифторацетатом натрію і відповідною основою і комбінацією розчинників, такий як цезію карбонат в DMF, буде давати сполуку 10.

Реакційна схема 13



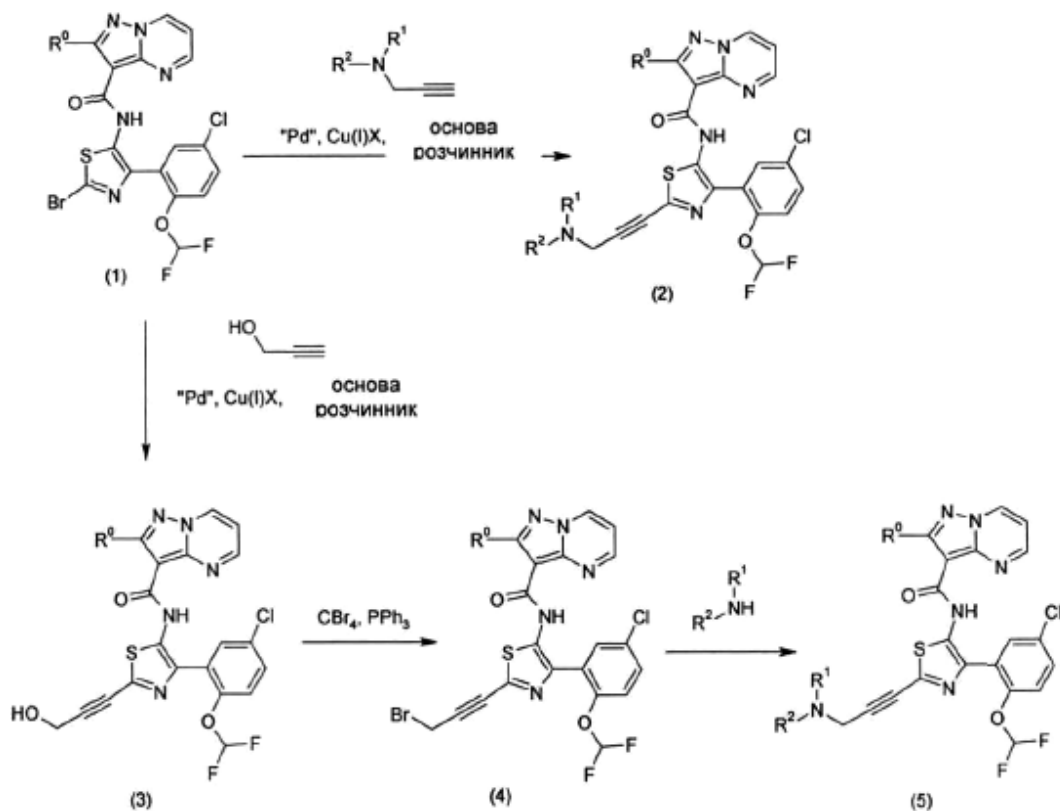
Альтернативно сполуки формули 6 можуть бути синтезовані, як показано на схемі реакції 13. Наприклад, сполуки 1 можуть бути одержані шляхом обробки комерційно доступних заміщених ацетофенонів діетилкарбонатом і подальшого бромовання, наприклад, за допомогою бромін в діоксані. Обробка сполук 1 відповідним зміщенням тіоамідом або тіосечовиною дає тiazолові сполуки 2. Сполуки 2 можна гідролізувати за допомогою водної основи, такої як гідроксид калію, в сумісному розчиннику, такому як THF, одержуючи кислі сполуки 3. Сполуки 4 можуть бути одержані шляхом обробки сполук 3 дифенілфосфорилазидом (DPPA) в трет-бутанолі. Зняття захисту сполук 4 в кислих умовах дає аміно-сполуки 5. Сполуки формули 6 можна одержати шляхом обробки сполук 5 піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонілхлоридом в піридині.

Реакційна схема 14



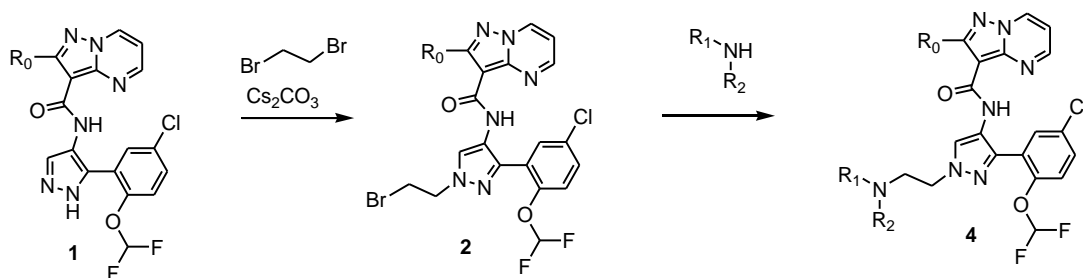
Сполуки типу 1 можна ввести в реакцію з відповідними нуклеофілами, такими як відповідні
 5 монозаміщені циклічні діаміни, ацеталь-містячі циклічні аміни і циклічні аміни, що містять
 заміщену другу аміно-групу, при нагріванні в розчиннику, такому як DMA, з утворенням сполук 7,
 2 і 6, відповідно. Сполуки типу 2 можна піддати зняттю захисту у водних кислих умовах,
 утворюючи структури типу 3. Сполуки 3 можна піддати відновному амінуванню за допомогою
 моно- або дизаміщених амінів, що стосується монозаміщених аміно-продуктів, їх далі будуть
 10 піддавати відновному алкілуванню за допомогою відповідного альдегіду у присутності
 відновного реагенту, такого як ціаноборогідрид натрію, одержуючи сполуки типу 5.

Реакційна схема 15



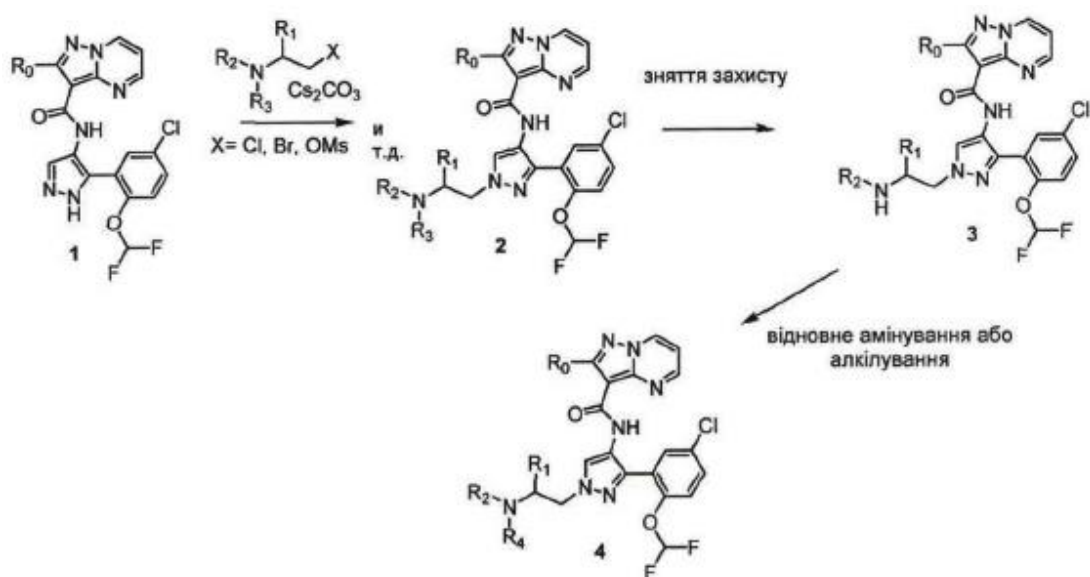
Сполуку 1 можна ввести в реакцію Соногашіри з N-заміщеним пропаргіламіном або пропаргіловим спиртом, утворюючи сполуки 2 і 3, відповідно, в присутності джерела паладію, галогеніду міді (I) і основи у відповідному розчиннику з нагріванням. Наприклад, це може бути комбінація Pd(PPh₃)₂Cl₂, Cu(I)I, Et₃N в THF. Спирт 3 можна перетворити в бромід 4 за допомогою CBr₄, PPh₃ в відповідному розчиннику, такому як DCM. Потім бромід замінюють первинним і вторинним амінами, одержуючи структури типу 5.

Реакційна схема 16



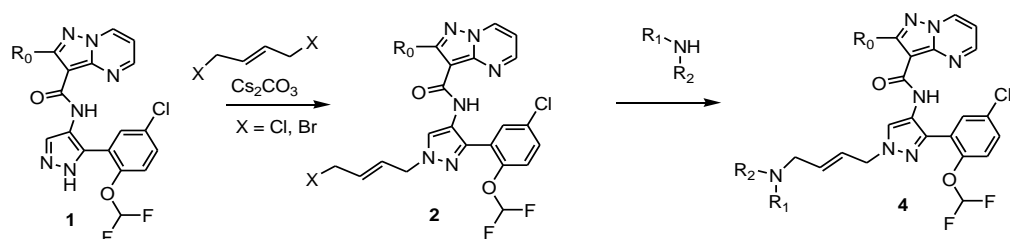
Як показано на схемі 16, сполуки типу 1 можна ввести в реакцію з 1,2-диброметаном, утворюючи алкілброміди 2. Реакція 2 з аміновими нуклеофілами може утворювати структури типу 4.

Реакційна схема 17



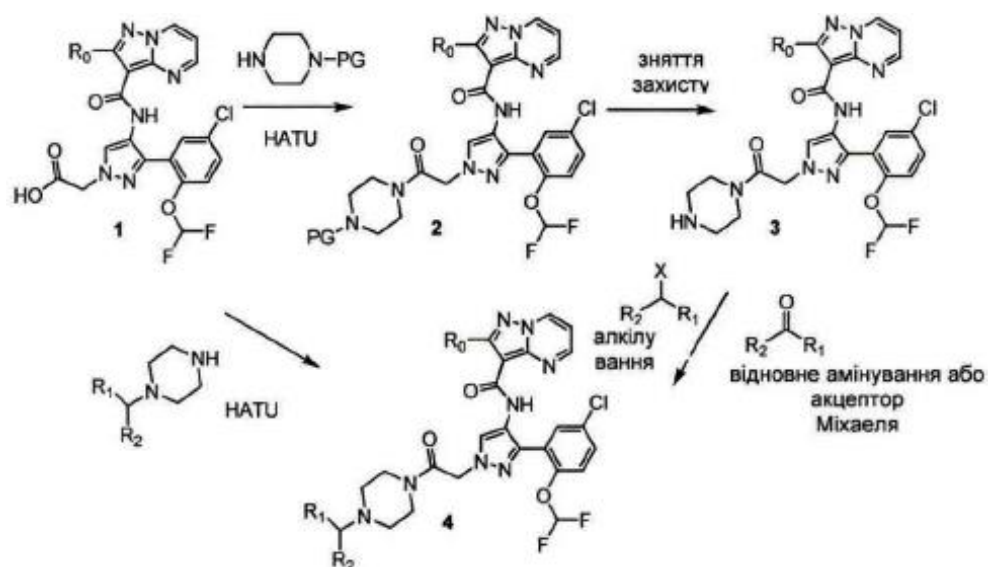
5 Як показано на схемі 17, сполуки типу 1 можна алкілювати амін-містячими електрофілами, утворюючи сполуки 2. Маніпуляції з функціональними групами на приєднаному аміні можуть утворювати структури типу 3 і 4.

Реакційна схема 18



10 Як показано на схемі 18, сполуки типу 1 можна вводити в реакцію з алільними дигалогенідами, утворюючи сполуки 2. Інша реакція приєднаного алільного галогеніду з аміновими нуклеофілами може давати структури типу 4.

Реакційна схема 19



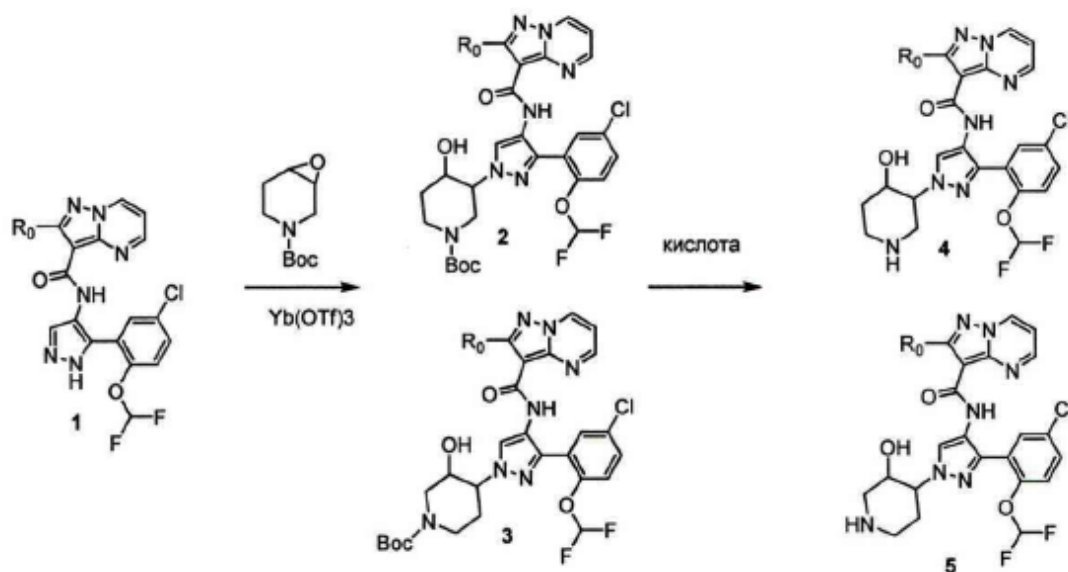
15

Як показано на схемі 19, сполуки типу 1 можна вводити в реакцію з заміщеними піперазинами і відповідним дегідратуючим агентом (таким як HATU), утворюючи структури типу

4. Альтернативно, сполуки типу 1 можна з'єднувати з відповідними моно-захисними піперазинами, утворюючи сполуки 2. Сполуки 2 потім можна піддавати зняттю захисту і далі вводити в реакції з відповідними електрофілами, утворюючи структури типу 4.

Реакційна схема 20

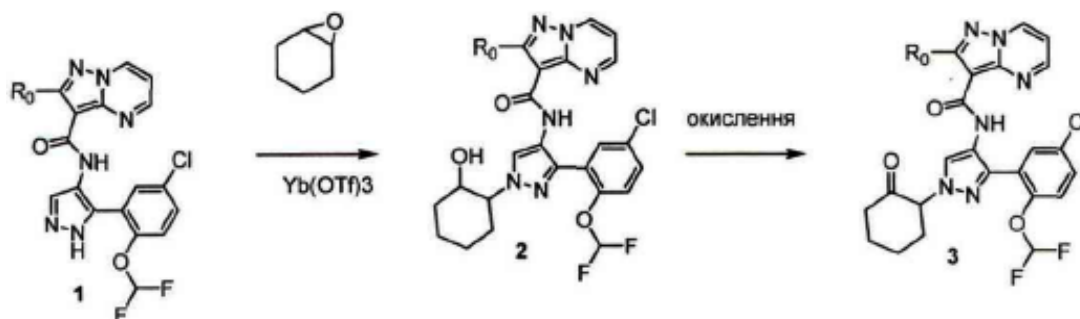
5



Як показано на схемі 20, сполуки типу 1 можна вводити в реакцію з епоксидами в присутності кислоти Льюїса, такої як $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, утворюючи такі структури як 2 і 3. Зняття захисту потім дає структури типу 4 і 5.

10

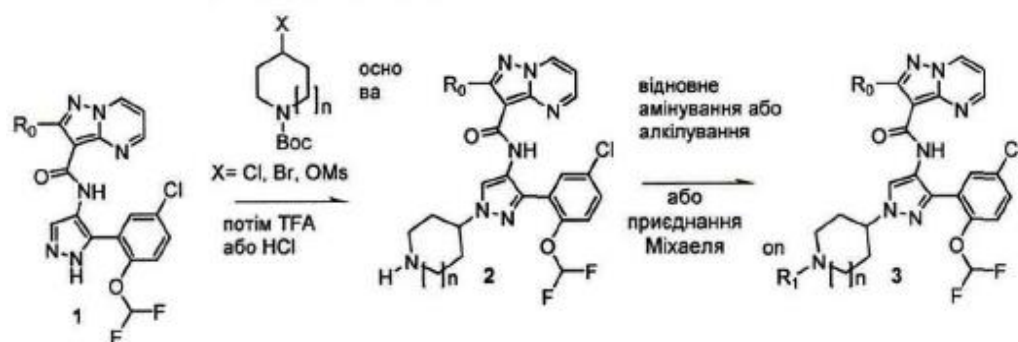
Реакційна схема 21



15

Як показано на схемі 21, сполуки типу 1 можна вводити в реакцію з епоксидами в присутності кислоти Льюїса, такої як $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, утворюючи такі структури як 2. Одержаний спирт потім можна окисляти, утворюючи структури типу 3.

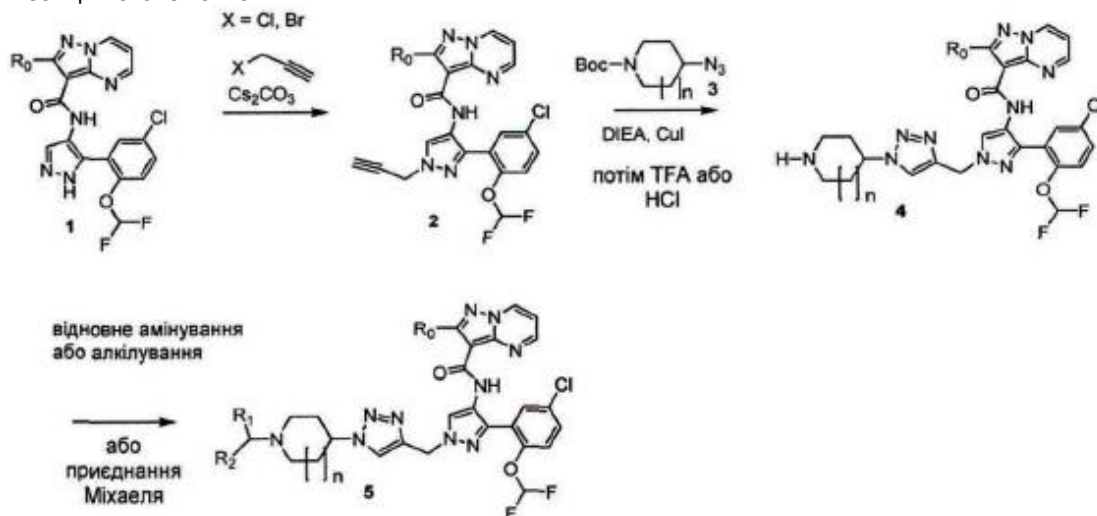
Реакційна схема 22



20

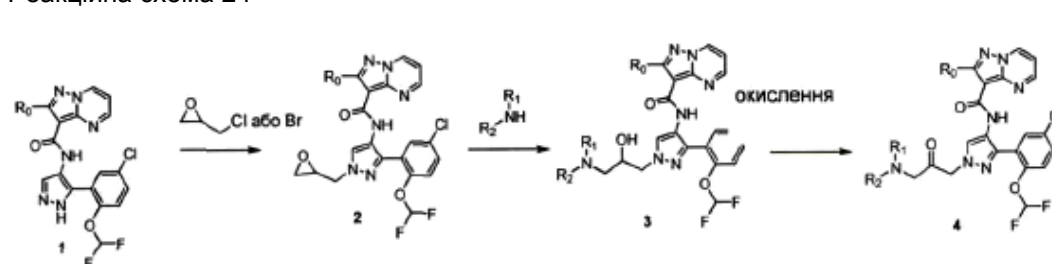
Як показано на схемі 22, реакція сполук типу 1 з відповідними електрофілами в присутності основи з подальшим зняттям захисту може утворити такі структури як 2. Подальша маніпуляція над реакційноздатним аміном може потім дати структури типу 3.

Реакційна схема 23



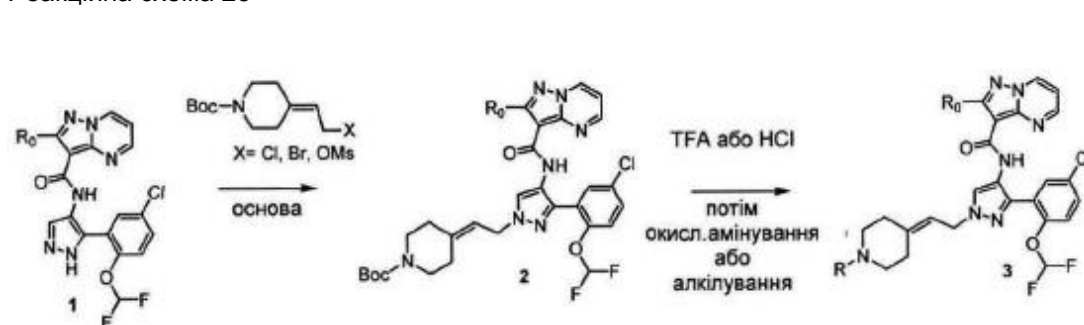
Як показано на схемі 23, реакція сполук типу 1 з пропаргілбромідом або хлоридом в присутності основи може утворити сполуки типу 2. Реакція 2 з азидною сполукою, такою як 3, в присутності галогеніду міді і органічної основи з подальшим зняттям захисту може призвести до утворення триазолової сполуки типу 4. Подальша маніпуляція над реакційноздатним аміном може потім дати структури типу 5.

Реакційна схема 24



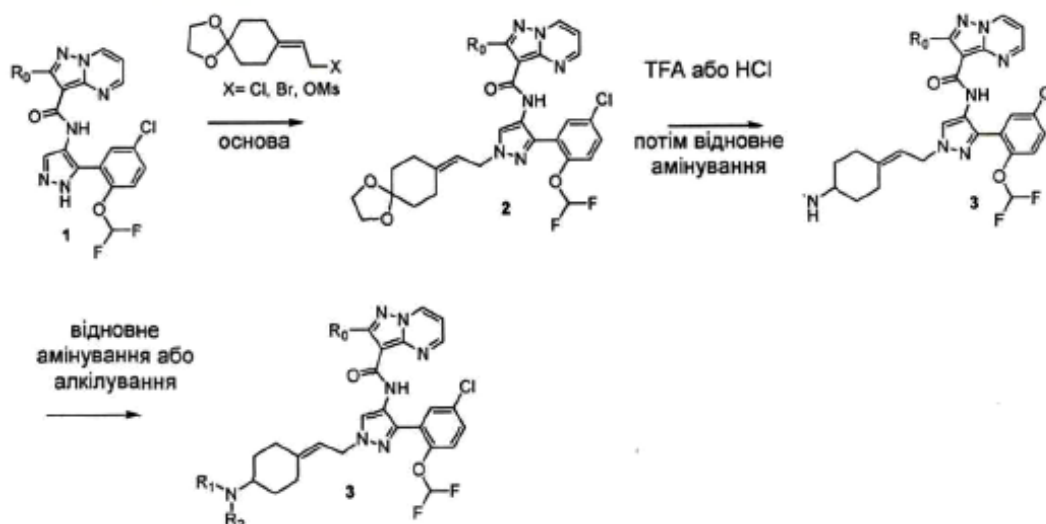
Як показано на схемі 24, реакція сполук типу 1 з 2 (галогенметил)оксираном може утворювати сполуки типу 2. Реакція сполук типу 2 з нуклеофільними амінами може привести до утворення сполук типу 3. Окислення 3 веде до утворення сполук типу 4.

Реакційна схема 25



Як показано на схемі 25, реакція сполук типу 1 з відповідними алільними алкілюючими реагентами в присутності основи веде до утворення сполук типу 2. Зняття аміно-захисної групи в кислих умовах з наступним відновним амінуванням або алкілуванням реакційноздатного аміну веде до утворення сполук типу 3.

Реакційна схема 26



Як показано на схемі 26, взаємодія сполук 1-го типу з відповідними алільними алкілюючими реагентами веде до утворення сполук типу 2. Видалення кеталь-захисної групи в кислотних умовах з подальшою взаємодією звільненого кетона з аміном в умовах відновного амінування призводить до утворення сполук типу 3. Наступний етап відновного амінування або алкілювання призводить до утворення структури типу 3.

Слід розуміти, що там, де існують відповідні функціональні групи, сполуки різних формул або будь-які проміжні продукти, що використовуються при їх одержанні, можуть бути додатково модифіковані за допомогою одного або більше ніж одного із стандартних способів синтезу з використанням реакцій конденсації, заміщення, окислення, відновлення або розщеплення. Конкретні підходи заміщення включають стандартні процедури алкілювання, арилювання, гетероарилування, ацилювання, сульфонілювання, галогенування, нітрування, формілювання і зв'язування.

В іншому прикладі первинні аміно- або вторинні аміно-групи можна перетворити в амідні групи (-NHCOR' або -NRCOR') шляхом ацилювання. Ацилювання можна здійснити шляхом взаємодії з відповідним хлорангідридом в присутності основи, такої як триетиламін, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан, або шляхом реакції з відповідною карбоною кислотою в присутності відповідного зв'язуючого агента, такого як HATU (O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат), в відповідному розчиннику, такому як дихлорметан. Аналогічним чином, аміно-групи можна перетворити в сульфонамідні групи (-NH₂SO₂R' або -NR''SO₂R') шляхом взаємодії з відповідним сульфонілхлоридом в присутності відповідної основи, такої як триетиламін, в відповідному розчиннику, такому як дихлорметан. Первинні або вторинні аміно-групи можна перетворити в сечовинні групи (-NHCONR'R'' або -NRCONR'R'') шляхом взаємодії з відповідним ізоціанатом в присутності відповідної основи, такої як триетиламін, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан.

Амін (-NH₂) може бути одержаний шляхом відновлення нітро-групи (-NO₂), наприклад, шляхом каталітичної гідрогенізації з використанням, наприклад, водню в присутності металевого каталізатора, наприклад, паладію на носії, такого як вуглець, в розчиннику, такому як етилацетат або спирт, наприклад, метанол. В якості альтернативи, перетворення можна здійснити шляхом хімічного відновлення з використанням, наприклад, металу, наприклад, олова або заліза, в присутності кислоти, такої як соляна кислота.

В іншому прикладі аміно-групи (-CH₂NH₂) можна одержати шляхом відновлення нітрилів (-CN), наприклад, шляхом каталітичного гідрювання, з використанням, наприклад, водню в присутності металевого каталізатора, наприклад, паладію на носії, такого як вуглець, або нікелю Ренея, в розчиннику, такому як простий ефір, наприклад, циклічний простий ефір, такий як тетрагідрофуран, при відповідній температурі, наприклад, від приблизно -78 °C до температури кипіння розчинника.

В іншому прикладі аміно-групи (-NH₂) можуть бути одержані з карбонових кислотних груп (-CO₂H) шляхом перетворення у відповідний ацилазид (-CON₃), перегрупування Курциуса і гідроліза одержаного ізоціанату (-N=C=O).

Альдегідні групи (-CHO) можна перетворити в аміно-групи (-CH₂NR'R'') шляхом відновного амінування з використанням аміну і борогідриду, наприклад, триацетоксиборогідриду натрію

або ціаноборогідриду натрію, в розчиннику, такому як галогенований вуглеводень, наприклад, дихлорметан, або спирт, такий як етанол, при необхідності в присутності кислоти, такої як оцтова кислота, при температурі приблизно навколишнього середовища.

В іншому прикладі альдегідні групи можна перетворити в алкенільні групи ($-\text{CH}=\text{CHR}'$) шляхом реакції Віттіга або Вадсворта-Еммонса з використанням відповідного фосфорану або фосфонату в стандартних умовах, відомих фахівцям в даній області.

Альдегідні групи можна одержати відновленням складноефірних груп (таких, як $-\text{CO}_2\text{Et}$) або нітрилів ($-\text{CN}$) з використанням діізобутилалюмінію гідриду у відповідному розчиннику, такому як толуол. В якості альтернативи, альдегідні групи можна одержати шляхом окислення спиртових груп з використанням будь-якого відповідного окислюючого агента, відомого фахівцям в даній області.

Ефірні групи ($-\text{CO}_2\text{R}'$) можна перетворити в відповідну кислотну групу ($-\text{CO}_2\text{H}$) шляхом гідролізу, каталізованого кислотами або основами залежно від природи групи R. Якщо R являє собою трет-бутил, то гідроліз, каталізований кислотою, може бути досягнутий, наприклад, шляхом обробки органічної кислотою, такою як трифтороцтова кислота, у водному розчиннику, або шляхом обробки неорганічною кислотою, такою як соляна кислота, у водному розчиннику.

Карбоновокислотні групи ($-\text{CO}_2\text{H}$) можна перетворити в амід (CONHR' або $-\text{CONR}''$) шляхом реакції з відповідним аміном в присутності відповідного зв'язуючого агента, такого як HATU, у відповідному розчиннику, такому як дихлорметан.

В іншому прикладі карбонові кислоти можна гомологувати на один атом вуглецю (з CO_2H в $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$) шляхом перетворення в відповідний хлорангідрид ($-\text{COCl}$) з подальшим синтезом Арндта-Ейстера.

В іншому прикладі $-\text{OH}$ -групи можна одержати з відповідного складного ефіру (наприклад, $-\text{CO}_2\text{R}'$) або альдегіду ($-\text{CHO}$) шляхом відновлення, використовуючи, наприклад, комплексний гідрид металів, такий як алюмогідрид літію, в діетиловому ефірі або тетрагідрофурані, або борогідрид натрію, в розчиннику, такому як метанол. В якості альтернативи, спирт може бути одержаний відновленням відповідної кислоти ($-\text{CO}_2\text{H}$) з використанням, наприклад, алюмогідриду літію, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, або з використанням борану в розчиннику, такому як тетрагідрофуран.

Спиртові групи можуть бути перетворені в групи, що заміщуються, такі як атоми галогену або сульфонілокси-групи, такі як алкілсульфонілокси, наприклад трифторметилсульфонілокси або арилсульфонілокси, наприклад, п-толуолсульфонілокси-група, з використанням умов, відомих фахівцям в даній області. Наприклад, спирт можна піддати взаємодії з тіоїлхлоридом в галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметані) з одержанням відповідного хлориду. Основа (наприклад, триетиламін) також може бути використана в реакції.

В іншому прикладі спиртові, фенолові або амідні групи можна алкілувати шляхом сполучення фенолу або амиду з спиртом в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, в присутності фосфіну, наприклад, трифенілфосфіну, і активатора, такого як діетил-, діізопропіл- або диметилазодикарбоксилат. В якості альтернативи, алкілювання може бути досягнуто шляхом депротонування з використанням відповідної основи, наприклад, гідриду натрію, з подальшим додаванням алкілюючого агента, такого як алкілгалогенід.

Ароматичні галогенові замісники в сполуках можна піддати обміну галоген-метал шляхом обробки основою, наприклад, основою літію, такою як н-бутил або трет-бутил-літій, можливо, при низькій температурі, наприклад, приблизно -78°C , в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, а потім гасіння електрофілом для введення бажаного замісника. Так, наприклад, формільну групу можна ввести з використанням N,N-диметилформаміду як електрофілу. Ароматичні галогенові замісники можна альтернативно піддати реакції, що каталізується металом (наприклад, паладієм або міддю), щоб ввести, наприклад, кислотний, складноефірний, ціано, амід, арил, гетероарил, алкеніл, алкініл, тіо або аміно-замісник. Відповідні процедури, які можна використовувати, включають ті, які описані Хеком, Сузукі, Стіллем, Бухвальдом або Хартвігом.

Ароматичні галогенові замісники можуть також зазнавати нуклеофільне заміщення з подальшою реакцією з відповідним нуклеофілом, таким як амін або спирт. Переважно таку реакцію можна провести при підвищеній температурі в присутності мікрохвильового опромінення.

Способи розділення

У кожній з наведених як приклад схем може бути корисним відокремити продукти реакції один від одного або від вихідних матеріалів. Бажані продукти кожного етапу або серій етапів виділяють або очищають (в даному документі виділяють) до бажаного ступеня однорідності за допомогою методик, звичайних в даній області. Як правило, такі розділення включають

багатофазну екстракцію, кристалізацію або розтирання з розчинника або суміші розчинників, дистиляцію, сублімацію або хроматографію. Хроматографія може включати будь-яке число способів, в тому числі, наприклад: обернено-фазову і нормально-фазову; ексклюзійну; іонообмінну; надкритичну флюїдну; хроматографію високого, середнього та низького тиску і пристрої для їх проведення; маломасштабну аналітичну; з псевдорухливим шаром (SMB) і препаративну тонкошарову або товстошарову хроматографію, а також методики маломасштабної тонкошарової та флеш-хроматографії.

Інший клас способів розділення включає обробку суміші реагентом, вибраним для зв'язування або іншим чином одержання відділеного потрібного продукту, який не вступив в реакцію вихідного продукту, побічного продукту реакції і т. п. Такі реагенти включають адсорбенти або абсорбенти, такі як активоване вугілля, молекулярні сита, іонообмінні середовища і т. п. В якості альтернативи, реагенти можуть бути кислотами в разі основного матеріалу, основами в разі кислотної речовини, зв'язуючими реагентами, такими як антитіла, зв'язуючими білками, селективними хелатуючими агентами, такими як краун-ефіри, реагентами для екстрагування іона типу рідина/рідина (LIX) і т. п.

Вибір відповідних способів розділення залежить від природи використовуваних матеріалів. Приклади способів розділення включають температуру кипіння і молекулярну масу при дистиляції і сублімації, наявність або відсутність полярних функціональних груп при хроматографії, стабільність матеріалів в кислотних і основних середовищах при багатофазній екстракції і т. п. Фахівець у даній галузі буде застосовувати методики, які найбільше підходять для досягнення необхідного розділення.

Суміші діастереомерів можуть бути розділені на окремі діастереоізомери на підставі їх фізико-хімічних відмінностей за допомогою способів, добре відомих фахівцям в даній області, наприклад, за допомогою хроматографії або фракційної кристалізації. Енантіомери можуть бути розділені шляхом перетворення енантіомерної суміші в діастереомерну суміш шляхом реакції з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, хіральною допоміжною речовиною, такою як хіральний спирт або хлорид кислоти Мошера), розділяючим діастереоізомери і перетворює (наприклад, гідролізуючим) окремі діастереоізомери у відповідні чисті енантіомери. Крім того, деякі із сполук згідно з даним винаходом можуть являти собою атропізомери (наприклад, заміщені діарили) і розглядаються як частина даного винаходу. Енантіомери також можуть бути розділені за допомогою хіральної колонки HPLC або шляхом надкритичної флюїдної хроматографії.

Окремий стереоізомер, наприклад енантіомер, по суті вільний від його стереоізомерів, можна одержати розділенням рацемичної суміші з використанням такого способу як утворення діастереомерів з використанням оптично активних розділяючих агентів (Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. ч., J. Chromatogr., 113 (3): 283-302 (1975)). Рацемічні суміші хіральних сполук згідно з винаходом можна розділити та ізолювати будь-яким підходящим способом, включаючи: (1) формування іонних діастереомерних солей з хіральними сполуками і розділення шляхом фракційної кристалізації або інших способів, (2) формування діастереомерних сполук з хіральними дериватуючими реагентами, розділення діастереомерів і конверсія в чисті стереоізомери, і (3) розділення по суті чистих або збагачених стереоізомерів безпосередньо в хіральних умовах. Див.: Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

Діастереомерні солі можна одержати за допомогою реакції енантіомерно чистих хіральних основ, таких як бруцин, хінін, ефедрин, стрихнін, α -метил- β -фенілетиламін (амфетамін) і т.п., з асиметричними сполуками, що несуть кислотну функціональну групу, таку як карбонова кислота і сульфенова кислота. Діастереомерні солі можна індукувати до розділення шляхом фракційної кристалізації або іонної хроматографії. Для розділення оптичних ізомерів аміно-сполук додавання хіральних карбонових або сульфенових кислот, таких як камфорсульфенова кислота, винна кислота, мигдальна кислота або молочна кислота, може привести до утворення діастереомерних солей.

В якості альтернативи, субстрат піддають взаємодії з одним з енантіомерів хіральної сполуки з утворенням діастереомерної пари (Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, p. 322). Діастереомерні сполуки можна одержати шляхом взаємодії асиметричних сполук з енантіомерно чистими хіральними дериватизуючими реагентами, такими як ментилові похідні, з наступним розділенням діастереомерів і гідролізом з одержанням чистого або збагаченого енантіомера. Спосіб визначення оптичної чистоти передбачає створення хіральних складних ефірів, таких як ментиловий складний ефір, наприклад, (-) ментиловий ефір хлормурашиної кислоти, в

присутності основи, або ефір Мошера, α -метокси- α -(трифторметил)фенілацетату (Jacob, J. Org. Chem. 47: 4165 (1982)), рацемічної суміші, а також аналіз NMR-спектра на наявність двох атропізомерних енантіомерів або діастереомерів. Стабільні діастереомери атропізомерних сполук можна розділити і виділити за допомогою нормальної і обернено-фазової хроматографії з подальшими способами розділення атропізомерних нафтил-ізохінолінів (WO 96/15111, включений в даний документ за допомогою посилання). Згідно способу (3) рацемічну суміш двох енантіомерів можна розділити за допомогою хроматографії з використанням хіральної стаціонарної фази (Chiral Liquid Хроматографії WJ Lough, Ed., Chapman and Hall, New York, (1989); Okamoto, J. of Chromatogr. 513: 375 -378 (1990)). Збагачені або очищені енантіомери можна виділити за допомогою способів, що використовуються для розпізнавання інших хіральних молекул з асиметричними атомами вуглецю, таких як оптичне обертання і круговий дихроїзм. Абсолютну стереохімію хіральних центрів і енантіомерів можна визначити за допомогою рентгенівської кристалографії.

Позиційні ізомери, наприклад, E і Z-форми, сполуки формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) і проміжні продукти для їх синтезу можна спостерігати за допомогою способів характеристизації, таких як NMR і аналітична HPLC. Для деяких сполук, де енергетичний бар'єр взаємоперетворення досить високий, E- і Z-ізомери можуть бути розділені, наприклад, шляхом препаративної HPLC.

Фармацевтичні композиції введення

Сполуки, до яких винахід відноситься, є інгібіторами JAK-кіназ, такими як інгібітори JAK1, і використовуються в лікуванні деяких захворювань, наприклад, запальних захворювань, таких як астма.

Відповідно, інше втілення передбачає фармацевтичні композиції або медикаменти, що містять сполуку згідно з винаходом, таку як сполуку формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуку з таблиці 1 або із прикладів 1-468, і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або ексципієнт, а також способи застосування зазначених сполук згідно з винаходом для виготовлення таких композицій і медикаментів.

В одному прикладі сполуку формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуку з таблиці 1 або із прикладів 1-468 можна зібрати до складу шляхом змішування при температурі навколишнього середовища при відповідному pH і з бажаним ступенем чистоти з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, які є нетоксичними для реципієнтів в використовуваних дозах і концентраціях в галеновій формі, що вводиться. pH складу залежить в основному від конкретного застосування і концентрації сполуки, але зазвичай знаходиться в межах від приблизно 3 до приблизно 8. В одному прикладі сполуку формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуку з таблиці 1 або із прикладів 1-468 зібрано до складу в ацетатному буфері при pH 5. В іншому втіленні сполуки згідно з винаходом, такі як сполуки формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуки з таблиці 1 або із прикладів 1-468, є стерильними. Сполуку можна зберігати, наприклад, у вигляді твердої або аморфної композиції, у вигляді ліофілізованого складу або у вигляді водного розчину.

Композиції збирають, дозують і вводять відповідно до належної медичної практики. Фактори, які підлягають розгляду в цьому контексті, включають конкретне порушення, яке лікують, конкретного ссавця, що піддається лікуванню, клінічний стан окремого пацієнта, причину порушення, місце доставлення агента, спосіб введення, схему введення і інші фактори, відомі практикуючим лікарям.

Слід розуміти, що конкретний рівень дози для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від безлічі факторів, включаючи активність конкретної використовуваної сполуки, вік, вага тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час введення, шлях введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських засобів і тяжкість конкретного захворювання, що піддається лікуванню. Оптимальні рівні доз і частоту введення дози визначатимуть в клінічних випробуваннях, як це вимагається у фармацевтичній галузі. Як правило, добова доза для перорального введення буде перебувати в діапазоні від приблизно 0,001 мг до приблизно 100 мг на кг маси тіла людини, часто від 0,01 мг до приблизно 50 мг на кг, наприклад від 0,1 до 10 мг на кг, у вигляді одноразової або розділених доз. Як правило, добова доза для введення шляхом інгаляції буде перебувати в діапазоні від приблизно 0,1 мкг до приблизно 1 мг на кг маси тіла людини, переважно від 0,1 мкг до 50 мкг на кг, у вигляді одноразової або розділених доз. З іншого боку, в деяких випадках може бути необхідним застосування дози поза цими межами.

Сполуки згідно з винаходом, такі як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, можна вводити будь-якими відповідними способами, включаючи пероральне, місцеве (в тому числі

трансбукальне і під'язикове), ректальне, вагінальне, трансдермальне, парентеральне, підшкірне, внутрішньоочеревинне, внутрілегеневе, внутрішньошкірне, інтратекальне, інгаляційне, епідуральне та інтраназальне, а також внутрішньоочагове введення, якщо бажано місцеве лікування. Парентеральні інфузії включають внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньоочеревне або підшкірне введення. У деяких втіленнях використовується введення шляхом інгаляції.

Сполуки згідно з винаходом, такі як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, можна вводити в будь-якій зручній для введення формі, такий як таблетки, порошки, капсули, пастилки, гранули, розчини, дисперсії, суспензії, сиропи, аерозолі, пари, супозиторії, гелі, емульсії, пластирі і т.д. Такі композиції можуть містити компоненти, які зазвичай використовуються в фармацевтичних препаратах, наприклад, розчинники (наприклад, глюкозу, лактозу або маніт), носії, модифікатори pH, буфери, підсолоджувачі, збільшувачі об'єму агенти, стабілізуючі агенти, поверхнево-активні агенти, змочуючі агенти, змащувальні агенти, емульгатори, суспендуєчі агенти, консерванти, антиоксиданти, опалесцючі агенти, агенти, що сприяють ковзанню, технологічні добавки, барвники, ароматизатори, смакові агенти та інші відомі добавки, а також додаткові активні агенти.

Відповідні носії та наповнювачі добре відомі фахівцям в даній області і докладно описані, наприклад, в Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Наприклад, носії включають розчинники, дисперсійні середовища, покриття, поверхнево-активні речовини, антиоксиданти, консерванти (наприклад, антибактеріальні агенти, протигрибкові агенти), ізотонічні агенти, пригнічуючі абсорбцію агенти, солі, консерванти, лікарські засоби, стабілізатори лікарських засобів, гелі, зв'язуючі агенти, наповнювачі, розпушувачі, змащувальні речовини, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники, такі як матеріали та їх комбінації, які повинні бути відомі фахівцям зі звичайною кваліфікацією в даній області (див., наприклад, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, pp 1289-1329, 1990). За винятком тих випадків, коли який-небудь звичайний носій є несумісним з активним інгредієнтом, передбачається його застосування в терапевтичних або фармацевтичних композиціях. Типові наповнювачі включають дикальцію фосфат, маніт, лактозу, крохмаль, стеарат магнію, сахарин натрію, целюлозу, карбонат магнію або їх комбінації. Фармацевтична композиція може містити різні типи носіїв або наповнювачів в залежності від того, чи буде вона вводитися в твердому, рідкому або аерозольному вигляді, і чи повинна вона бути стерильною для таких способів введення.

Наприклад, таблетки і капсули для перорального введення можуть перебувати в лікарській формі, що містить одиничну дозу, і можуть містити звичайні наповнювачі, такі як зв'язуючі агенти, наприклад, сироп, гуміарабік, желатин, сорбіт, трагакант або полівінілпіролідон; наповнювачі, наприклад, лактозу, цукор, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію, сорбіт або гліцин; таблетований мастильний агент, наприклад, стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь або діоксид кремнію; дезінтегранти, наприклад, картопляний крохмаль, або прийнятні змочувальні агенти, такі як лаурилсульфат натрію. Таблетки можуть бути покриті оболонкою відповідно до способів, добре відомих у звичайній фармацевтичній практиці. Рідкі препарати для перорального введення можуть бути в формі, наприклад, водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для відновлення водою або іншим відповідним носієм перед застосуванням. Такі рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, такі як суспендуєчі агенти, наприклад, сорбіт, сироп, метилцелюлозу, сироп глюкози, желатин, гідрогенізовані харчові жири; емульгуючі агенти, наприклад, лецитин, моноолеат сорбіту або гуміарабік; неводні носії (які можуть включати харчові олії), наприклад, мигдальне масло, фракціоноване кокосове масло, ефірі жирних кислот, такі як гліцерин, пропіленгліколь або етиловий спирт; консерванти, наприклад, метил або пропіл-п-гідроксибензоат або сорбінову кислоту, і при бажанні, стандартні аромати або фарбуючі агенти.

Для місцевого нанесення на шкіру сполуку можна приготувати у вигляді крему, лосьйону або мазі. Кремові або мазеві склади, які можна використовувати для лікарського засобу, є звичайними складами, добре відомими в цій галузі, наприклад, описані в стандартних підручниках по фармацевтиці, таких як *British Pharmacopoeia*.

Сполуки згідно з даним винаходом, такі як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, також можна приготувати для інгаляції, наприклад, у вигляді назального спрею або сухого порошку

або аерозольних інгаляторів. Для доставлення шляхом інгаляції сполука, як правило, знаходиться в формі мікрочастинок, які можуть бути одержані за допомогою різних методик, включаючи сушіння розпиленням, ліофілізацію і мікронізацію. Утворення аерозолу можна здійснювати з використанням, наприклад, розпилювачів, що приводяться в дію тиском, або

5 ультразвукових розпилювачів, наприклад, з використанням аерозолів, дозуючих за допомогою пропелента, або шляхом введення мікронізованої сполуки без пропелента, наприклад, з інгаляційних капсул або інших "сухопорошкових" систем доставлення.

Як приклад, композиція згідно з даним винаходом може бути виготовлена у вигляді суспензії для доставлення з небулайзера або у вигляді аерозолу в рідкому пропеленті, наприклад, для застосування в інгаляторі з вимірними дозами під тиском (pressurized metered dose inhaler, PMDI). Пропеленти, придатні для використання в PMDI, відомі фахівцям в даній області і включають CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl_2F_2) і HFA-152 (CH_4F_2 та ізобутан).

В деяких втіленнях композиція згідно з винаходом знаходиться в формі сухого порошку для доставлення за допомогою сухопорошкового інгалятора (dry powder inhaler, DPI). Відомо багато

15 видів DPI.

Мікрочастинки для доставлення введення можуть бути зібрані в склад з ексципієнтами, які полегшують доставлення і вивільнення. Наприклад, в сухопорошковому складі мікрочастинки можуть бути зібрані в склад з великими частками носія, які допомагають потоку з DPI в легені. Відповідні частки носія відомі і включають лактозні частки; вони можуть мати серединний

20 масовий аеродинамічний діаметр, наприклад, більше, 90 мкм.

У разі складу на основі аерозолу прикладом може служити:

Сполука згідно з даним винаходом * 24 мг/балон

Лецитин, NF Liq. Conc. 1,2 мг/балон

Трихлорфторметан, NF 4,025 г/балон

25 Дихлордифторметан, NF 12,15 г/балон.

* Така як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або з прикладів 1-468.

Сполуку, таку як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, можна дозувати, як описано, в залежності від використовуваної системи інгаляції. На додаток до сполуки форми для введення можуть додатково містити наповнювачі, описані вище, або, наприклад, пропеленти (наприклад, фреон в разі дозуючих аерозолів), поверхнево-активні речовини, емульгатори, стабілізатори, консерванти, ароматизатори, наповнювачі (наприклад, лактозу в разі порошкових інгаляторів) або, при необхідності, додаткові активні сполуки.

Для інгаляцій є велика кількість систем, за допомогою яких можуть бути одержані і введені аерозолі з оптимальним розміром частинок, що використовують методику інгаляції, яка підходить для пацієнта. На додаток до застосування адаптерів (розпірок, розширювачів), грушовидних контейнерів (наприклад, Nebulator[®], Volumatic[®]) і автоматичних пристроїв, що утворюють спрей при вдиху (Autohaler[®]), для дозуючих аерозолів, в разі порошкових інгаляторів, зокрема, доступний ряд технічних рішень (наприклад, Diskhaler[®], Rotadisk[®], Turbohaler[®] або інгалятори, наприклад, описані в патенті США № 5263475, який включений в даний документ за допомогою посилання). Крім того, сполуки згідно з винаходом, такі як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, можуть бути доставлені в багатокамерних

35 пристроях, що дозволяють таким чином доставляти комбіновані агенти.

Сполуку, таку як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або з прикладів 1-468, також можна вводити парентерально в стерильному середовищі. Залежно від використовуваного носія і концентрації сполуку можна суспендувати або розчинити в носії. Крім того, в носії можуть бути розчинені ад'юванти, такі як місцевий анестетик, консервант або буферні агенти.

50

Цільове доставлення вдихуваної лікарської речовини

Нещодавно була розглянута оптимізація лікарських засобів для доставлення в легені шляхом місцевого (інгаляційного) введення (Cooper, A. E. et al. Curr. Drug Metab. 2012 13, 457-473). Через обмеження в пристрої доставлення доза вдихуваного препарату, ймовірно, буде низькою (приблизно <1 мг/день) у людей, що обумовлює необхідність високоактивних молекул. При одержанні сполук, призначених для доставлення шляхом інгаляції сухого порошку, потрібно також враховувати вимогу, що складається в здатності сполуки утворювати кристалічні форми, які можна мікронізувати до 1-5 мкм. Крім того, сполука повинна зберігати достатню концентрацію в легені протягом певного періоду часу, щоб мати можливість надавати фармакологічну дію протягом бажаної тривалості, і повинна мати низький системний вплив на

60

фармакологічні мішені в тих випадках, коли системне інгібування зазначеної мішені небажано. Легеня сама по собі має високу проникність як для великих молекул (білки, пептиди), так і для малих молекул з супутніми короткими періодами напівжиття в легенях, тому необхідно послабити швидкість легеневої абсорбції за допомогою модифікації одної або більше ніж одної їх ознак сполук: зводячи до мінімуму проникність мембрани, зменшуючи швидкість розчинення або вводячи ступінь основності в сполуку для посилення зв'язування з багатьма фосфоліпідами легеневою тканиною або через захоплення в кислі субклітинні компартменти, такі як лізосоми (рН 5). Відповідно, в деяких втіленнях сполуки згідно з даним винаходом володіють одною або більше ніж одною з цих ознак.

Парний порівняльний аналіз

На фіг. представлений парний порівняльний аналіз певних сполук згідно з даним винаходом, що містять або групу OMe (i), або OCHF₂ (ii) у зазначеній позиції. Будь-які дві точки, з'єднані лінією, являють собою дві сполуки з однаковими групами R₁ і R₂ і відрізняються тільки заміщенням OMe або OCHF₂ в зазначеній позиції. На фіг. показано, що OCHF₂-заміщені аналоги (ii) є послідовно більш активними в біохімічному аналізі JAK1 (описаному нижче), ніж відповідні OMe-аналоги (i).

Способи лікування і область застосування інгібіторів Янус-кіназ

Сполуки згідно з даним винаходом, такі як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, інгібують активність Янус-кінази, такої як кіназа JAK1. Наприклад, сполука згідно з даним винаходом, така як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, інгібує фосфорилування сигнальних трансдукторів і активаторів транскрипції (STAT) за рахунок продукції цитокінів, опосередкованої JAK1-кінази, а також STAT. Сполуки згідно з даним винаходом, такі як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, можуть бути використані для інгібування кіназної активності JAK1 в клітинах через цитокінові шляхи, такі як шляхи IL-6, IL-15, IL-7, IL-2, IL-4, IL-9, IL-10, IL-13, IL-21, G-CSF, IFN-альфа, IFN-бета або IFN-гамма. Відповідно, в одному втіленні запропонований спосіб контактування клітини з сполукою згідно з даним винаходом, такою як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, для пригнічення Янус-кінази в клітині (наприклад, активності JAK1).

Сполуки згідно з даним винаходом, такі як сполуки формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, можуть бути використані для лікування імунологічних порушень, обумовлених аномальним сигналіном цитокінів IL-6, IL-15, IL-7, IL-2, IL-4, IL-9, IL-10, IL-13, IL-21, G-CSF, IFN-альфа, IFN-бета або IFN-гамма.

Відповідно, одне втілення включає сполуки згідно з даним винаходом, такі як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, для застосування в терапії.

В деяких втіленнях запропоновано застосування сполуки відповідно до даного винаходу, такої як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, в лікуванні запальних захворювань. Крім того, запропоновано застосування сполуки відповідно до даного винаходу, такого як сполуки формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, для виготовлення медикаменту для лікування запального захворювання, такого як астма. Даний винахід також пропонує сполуку згідно з винаходом, таку як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, для застосування в лікуванні запального захворювання, такого як астма.

Інше втілення включає спосіб профілактики, лікування або зменшення у пацієнта тяжкості захворювання або стану, такого як астма, що реагує на інгібування активності Янус-кінази, такої як кіназа JAK1. Спосіб може включати етап введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом, такої як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468. В одному з втілень захворюванням або станом, що реагує на інгібування Янус-кінази, такої як кіназа JAK1, є астма.

В одному з втілень захворювання або стан являє собою рак, інсульт, діабет, гепатомегалію, серцево-судинне захворювання, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, муковісцидоз, вірусне захворювання, аутоімунні захворювання, атеросклероз, рестеноз, псоріаз, ревматоїдний артрит, запальні захворювання кишечника, астму, алергічні захворювання, запалення,

неврологічні порушення, хворобу, пов'язану з гормонами, стани, пов'язані з трансплантацією органів (наприклад, відторгнення трансплантата), імунodefіцитні захворювання, деструктивні кісткові захворювання, проліферативні захворювання, інфекційні захворювання, стани, пов'язані з загибеллю клітин, тромбін-індуковану агрегацію тромбоцитів, захворювання печінки, патологічні імунні стани, що включають активацію Т-клітин, порушення ЦНС або мієлопроліферативне порушення.

В одному з втілень запальне захворювання являє собою ревматоїдний артрит, псоріаз, астму, запальне захворювання кишечника, контактний дерматит або реакції гіперчутливості уповільненого типу. В одному з втілень аутоімунне захворювання являє собою ревматоїдний артрит, вовчак або розсіяний склероз.

В одному з втілень рак являє собою рак молочної залози, яєчника, шийки матки, передміхурової залози, насінники, статевого члена, сечостатевого тракту, семіному, рак стравоходу, гортані, шлунка, шлунково-кишкового тракту, шкіри, кератоакантому, фолікулярну карциному, меланому, рак легені, дрібноклітинну карциному легені, недрібноклітинну карциному легені (NSCLC), аденокарциному легкого, плоскоклітинну карциному легені, рак товстої кишки, підшлункової залози, щитовидної залози, папілярний рак, рак сечового міхура, печінки, жовчного проходу, нирки, кістки, мієлоїдні порушення, лімфоїдні порушення, волосатоклітинний рак, рак ротової порожнини і глотки, губ, язика, рота, слинної залози, глотки, тонкої кишки, товстої кишки, прямої кишки, анальної області, нирки, передміхурової залози, вульви, щитовидної залози, товстої кишки, ендометрію, матки, головного мозку, центральної нервової системи, рак очеревини, гепатоцелюлярний рак, рак голови, рак шийки, лімфому Ходжкіна або лейкоз.

В одному з втілень захворювання являє собою мієлопроліферативне порушення. В одному з втілень мієлопроліферативне порушення являє собою справжню поліцитемію, есенціальний тромбоцитоз, мієлофіброз або хронічний мієлолейкоз (CML).

Інше втілення включає застосування сполуки відповідно до даного винаходу, такої як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювань, описаних в даному документі (наприклад, запального порушення, імунологічного порушення або раку). В одному з втілень даний винахід відноситься до способу лікування захворювання або стану, описаного в даному документі, наприклад, запального порушення, імунологічного порушення або раку) шляхом інгібування кінази JAK, такої як JAK1.

Комбінована терапія

Сполуки згідно з даним винаходом, такі як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, можуть бути використані окремо або в поєднанні з іншими агентами для лікування. Друга сполука фармацевтичної композиції або схеми введення, як правило, має доповнюючі активності до сполуки згідно з даним винаходом, так що вони не чинять негативного впливу одна на одну. Такі агенти переважно присутні в комбінації в таких кількостях, які ефективні для призначеної мети. Сполуки можуть бути введені разом в єдиній фармацевтичній композиції або окремо, і при введенні окремо вони можуть вводитися одночасно або послідовно. Таке послідовне введення може бути близьким або розділеним в часі.

Наприклад, інші сполуки можуть бути об'єднані з сполуками, з якими винахід відноситься до профілактики або лікування запальних захворювань, таких як астма. Таким чином, даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з даним винаходом і одного або більше ніж одного з інших терапевтичних агентів. Відповідні терапевтичні агенти для комбінованої терапії з сполуками згідно з даним винаходом включають, але не обмежуються ними: рецепторний антагоніст аденозину A2A; антибактеріальний агент; агоніст нестероїдного глюкокортикоїдного рецептора (GR-рецептора); антиоксидант; агоніст β 2-адренорецептора; антагоніст CCR1; антагоніст хемокіну (HE CCR1); кортикостероїд; антагоніст CRT2; антагоніст DP1; антагоніст рецептора формілпептиду; активатор деацетилази гістонів; блокатор хлоридного каналу hCLCA1; блокатор епітеліального натрієвого каналу (блокатор ENAC; блокатор молекули міжклітинної адгезії 1 (блокатор ICAM); інгібітор IKK2; інгібітор JNK; інгібітор циклооксигенази (інгібітор COX), інгібітор ліпоксигенази, антагоніст рецептора лейкотрієну; подвійний агоніст β 2-адренорецептора/антагоніст рецептора M3 (сполука MABA), інгібітор MEK-1, інгібітор мієлопероксидази (інгібітор MPO); антагоніст мускарину; інгібітор p38 MAPK, інгібітор фосфодіестерази PDE4, інгібітор фосфатидилінозитол-3-кінази δ (інгібітор PI3-кінази δ), інгібітор фосфатидилінозитол-3-кінази γ (інгібітор PI3-кінази γ); агоніст рецептора, який активується пероксисомними проліфераторами (агоніст PPAR γ); інгібітор протеази; модулятор рецептора

ретиноевої кислоти (модулятор RAR γ); статин; антагоніст тромбоксану; агоніст рецептора TLR7; або судинорозширювальний агент.

- Крім того, сполуки згідно з винаходом, такі як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, можуть
- 5 бути об'єднані з: (1) кортикостероїдами, такими як алклометазон дипропіонат, амелометазон, беклометазон дипропіонат, будесонід, бутиксокорт пропіонат, біклезонід, блобетазол пропіонат, дезізобутирилциклезонід, дексаметазон, етипреднол диклоацетат, флуоцинолону ацетоніду, флутиказону фуруат, флутиказону пропіонат, лотепреднолону етабонат (місцевий) або мометазону фуруат; (2) агоністами β 2-адренорецепторів, такими як сальбутамол, альбутерол,
 - 10 тербуталін, фенотерол, бітолтерол, карбутерол, кленбутерол, пірбутерол, римотерол, тербуталін, третоквінол, тулобутерол, і агоністами β 2-адренорецепторів тривалої дії, такими як метапротеренол, ізопротеренол, ізопреналін, сальметерол, формотерол (включаючи формотерол фумарат), арфомотерол, кармотерол, абедитерол, вілантерол трифенат, олодатерол; (3) комбінованими продуктами кортикостероїдів/ β 2-агоністів тривалої дії, такими як сальметерол/флутиказон пропіонат (Advair[®], також, який продається як Seretide[®]),
 - 15 формотерол/будесонід (Symbicort[®]), формотерол/флутиказон пропіонат (Flutiform[®]), формотерол/циклезонід, формотерол/мометазон фуруат, індакатерол/мометазон фуруат, вілантерол трифенат/флутиказон фуруат або арфомотерол/циклезонід; (4) антихолінергічними агентами, такими як антагоністи мускаринових 3- рецепторів (M3), такі як іпратропію бромід, тіотропію бромід, аклідиній (LAS-34273), глікопіронію бромід, умеклідинію бромід; (5)
 - 20 комбінованими продуктами агоністів M3-антихолінергічних/ β 2-адренорецепторів, такими як вілантерол/умеклідиній (Anoro[®] Ellipta[®]), олодатерол/тіотропію бромід, глікопіронію бромід/індакатерол (Ultibro[®], також, який продається як Xoterna[®]), фенотерол гідробромід/ипратропія бромід (Berodual[®]), альбутерол сульфат/ипратропія бромід
 - 25 (Combivent[®]), формотерол фумарат/глікопіролат або аклідинію бромід/формотерол; (6) подвійними фармакологічними агоністами M3-антихолінергічних/ β 2-адренорецепторів, такими як батефентерол сукцинат, AZD-2115 або LAS-190792; (7) лейкотриєновими модуляторами, наприклад, лейкотриєновими антагоністами, такими як монтелукаст, зафіруласт або пранлукаст, або інгібіторами біосинтезу лейкотриєнів, такими як зилейтон, або антагоністами
 - 30 LTB4, такими як амелубант, або інгібіторами FLAP, такими як фібофлапон, GSK-2190915; (8) інгібіторами фосфодієстерази-IV (PDE-IV) (пероральними або інгаляційними), такими як рофлуміласт, циломіласт, оглеміласт, роліпрам, тетоміласт, AVE-8112, реваміласт, CHF 6001; (9) антигістамінними агентами, наприклад, селективними антагоністами рецепторів гістаміну-1 (H1), такими як фексофенадин, цитиризин, лоратидин або астемізол, або подвійними
 - 35 антагоністами рецепторів H1/H3, такими як GSK 835726 або GSK 1004723; (10) протикашльовими агентами, такими як кодеїн або декстроморфан; (11) муколітичними агентами, наприклад, N-ацетилцистеїном або фудостеїном; (12) відхаркувальними/мукокінетичними модуляторами, такими як амброксол, гіпертонічні розчини (наприклад, фізіологічний розчин або манніт) або поверхнево-активний агент; (13)
 - 40 муколітичними пептидами, наприклад, рекомбінантною людською дезоксирибонуклеазою I (дорназою-альфа і рчДНКазою) або геліцидином; (14) антибіотиками, наприклад, азитроміцином, тобраміцином або азтреонамом; (15) неселективними інгібіторами COX-1/COX-2, такими як ібупрофен або кетопрофен; (16) інгібіторами COX-2, такими як целекоксиб і рофекоксиб; (17) антагоністами VLA-4, такими як сполуки, описані в WO97/03094 і WO97/02289,
 - 45 кожний з яких включений в даний документ за допомогою посилання; (18) інгібіторами TACE та інгібіторами TNF- α , наприклад, моноклональними анти-TNF-антітелами, такими як Remicade[®] і CDP-870, і імуноглобуліновими молекулами рецепторів TNF, такими як Enbrel[®]; (19) інгібіторами матриксної металопротеази, наприклад, MMP-12; (20) інгібіторами людської еластази нейтрофілів, такими як BAY-85-8501 або як такі, що описані в WO2005/026124, WO2003/053930 і
 - 50 WO06/082412, кожний з яких включений в даний документ за допомогою посилання; (21) A2b-антагоністами, такими як ті, що описані в WO2002/42298, включеному в даний документ за допомогою посилання; (22) модуляторами функції хемокинових рецепторів, наприклад, антагоністами CCR3 і CCR8; (23) сполуками, які модулюють дію других простаноїдних рецепторів, наприклад, антагоністом тромбоксану A₂; антагоністами DP1, такими як ларопіпрант або азапіпрант; антагоністами CRTH2, такими як OC000459, февіпіпрант, ADC 3680 або ARRY 502; (24) агоністами PPAR, включаючи агоністи PPAR альфа (такі як фенофібрат), агоністи PPAR дельта, агоністи PPAR гамма, такі як піоглітазон, розиглітазон і балаглітазон; (25) метилксантинами, такими як теофілін або амінофілін, і комбінаціями метилксантин/кортикостероїд, такими як теофілін/будесонід, теофілін/флутиказон пропіонат,
 - 60 теофілін/циклезонід, теофілін/мометазон фуруат і теофілін/беклометазон дипропіонат; (26)

A2a-агоністами, такими як ті, що описані в EP1052264 і EP1241176; (27) CXCR2- або IL-8-антагоністами, такими як AZD-5069, AZD-4721, даніріксин; (28) модуляторами IL-R-сигналіngu, такими як кінерет і ACZ885; (29) антагоністами MCP-1, такими як ABN-912; (30) інгібіторами р38 MAPK, такими як BCT197, JNJ49095397, лосмапімод або PH-797804; (31) агоністами рецептора TLR7, такими як AZD 8848; (32) інгібіторами PI3-кінази, такими як RV1729 або GSK2269557.

В деяких втіленнях сполуки згідно з даним винаходом, такі як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, можуть бути використані в комбінації з одним або більше ніж одним з додаткових лікарських препаратів, наприклад, антигіперпроліферативними, протираковими, цитостатичними, цитотоксичними, протизапальними або хіміотерапевтичними агентами, такими як ті агенти, які описані в публікації заявки на патент США № 2010/0048557, включений в даний опис за допомогою посилання. Сполуку згідно з даним винаходом, таку як сполука формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполука з таблиці 1 або із прикладів 1-468, також може бути використано в поєднанні з променевою терапією або хірургічним втручанням, як відомо в даній області.

Продукт виробництва

Інше втілення включає продукт виробництва (наприклад, набір) для лікування захворювання або порушення, що реагує на інгібування Янус-кінази, такий як JAK1-кіназа. Набір може включати:

(a) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку згідно з даним винаходом, таку як сполуку формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуку з таблиці 1 або із прикладів 1-468; а також

(b) інструкції по застосуванню.

В іншому втіленні даного винаходу набір також включає:

(c) другу фармацевтичну композицію, таку як фармацевтична композиція, що містить агент для лікування, описаний вище, такий як агент для лікування запального порушення, або хіміотерапевтичний агент.

В одному втіленні інструкції описують одночасне, послідовне або роздільне введення пацієнту зазначених першої і другої фармацевтичних композицій в разі потреби.

В одному втіленні перша і друга композиції містяться в окремих контейнерах. В іншому втіленні перша і друга композиції містяться в одному і тому ж контейнері.

Контейнери для застосування включають, наприклад, пляшки, флакони, шприци, блістерну упаковку і т.д. Контейнери можуть бути виготовлені з різних матеріалів, таких як скло або пластик. Контейнер включає сполуку згідно з даним винаходом, таку як сполуку формули (00A), (0A), (A), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) або (X) або сполуку з таблиці 1 або прикладів 1-468, або їх композицію, яка є ефективною для лікування стану, і може мати стерильний вхідний отвір (наприклад, контейнер може являти собою пакет для внутрішньовенно введеного розчину або флакон, що має пробку, що прокалюється голкою для підшкірної ін'єкції). На етикетці або вкладиші зазначено, що сполука або композиція використовуються для лікування стану вибору, такого як астма або рак. В одному втіленні на етикетці або вкладиші зазначено, що сполука або композиція можуть бути використані для лікування порушення. Крім того, на етикетці або вкладиші може бути зазначено, що пацієнт, який підлягає лікуванню, є пацієнтом, який має захворювання, що характеризується гіперактивною або нерегулярною активністю Янус-кінази, такою як гіперактивна або нерегулярна активність JAK1. На етикетці або вкладиші може бути також зазначено, що сполука або композиція можуть бути використані для лікування інших порушень.

Альтернативно або додатково, набір також може містити другий (або третій) контейнер, що містить фармацевтично прийнятний буфер, такий як бактеріостатичну воду для ін'єкцій (BWF), забуферений фосфатом фізіологічний розчин, розчин глюкози або розчин Рінгера. Він може також включати інші матеріали, бажані з комерційної та споживчої точки зору, включаючи інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки і шприци.

Для того щоб проілюструвати винахід, наведено наступні приклади. Проте, слід розуміти, що ці приклади не обмежують винахід і призначені тільки для пропозиції способу практичного здійснення винаходу. Фахівцям в даній області буде зрозуміло, що описані хімічні реакції можуть бути легко адаптовані для одержання інших сполук згідно з даним винаходом, і альтернативні способи одержання сполук перебувають у межах обсягу даного винаходу. Наприклад, синтез сполук згідно з даним винаходом, які не є прикладами, може бути успішно виконаний шляхом модифікацій, очевидних для фахівців в даній області, наприклад, за допомогою відповідних захисних інтерферуючих груп, шляхом використання інших відповідних реагентів, відомих в даній області, відмінних від описаних, або шляхом стандартних

модифікацій умов реакцій. Альтернативно, інші реакції, описані в даному документі або відомі в даній області, будуть визнані як такі, що мають застосовність для одержання інших сполук згідно з даним винаходом.

Приклади

- 5 Незважаючи на те, що винахід було описано і проілюстровано з певним ступенем деталізації, слід розуміти, що даний опис було зроблено тільки в якості прикладу, і що численні зміни в комбінації і розташуванні частин можуть бути зроблені фахівцями в даній області без відходу від суті і об'єму даного винаходу, що визначені формулою винаходу.

Загальні деталі експерименту:

- 10 Всі розчинники і комерційні реагенти використовували в одержаному вигляді, якщо не вказано інше. Якщо продукти очищали шляхом хроматографії на силікагелі, то її проводили з використанням або скляної колонки, вручну заповненої силікагелем (Kieselgel 60, 220-440 меш, 35-75 мкм), або картриджа Isolute® SPE Si II. Поняття "картридж Isolute® SPE Si" відноситься до попередньо упакованої поліпропіленової колонки, що містить незв'язаний активований
- 15 силікагель з нерегулярними частинками із середнім розміром 50 мкм і номінальною пористістю 60 Å. Якщо використовувався картридж Isolute® SCX-2, то поняття "картридж Isolute® SCX-2" відносилось до попередньо упакованої поліпропіленової колонки, що містить сильний катіонообмінний сорбент з неендкепованого (без щеплених полярних груп) силікагелю, функціоналізованого пропілсульфоною кислотою.

- 20 Умови препаративної HPLC

Система HPLC 1: обернено-фазова колонка C18 (колонка Gemini 250×21,2 мм з розміром частинок 5 мкм), елювання градієнтом А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота зі швидкістю потоку, як правило, 20 мл/хв і збільшенням градієнта В. УФ-виявлення при 254 нм. Сполуки одержували у вигляді солей мурашиної кислоти, де це зазначено.

Система HPLC 2: обернено-фазова фенілгексильна колонка (250×21,2 мм колонка Gemini з розміром частинок 5 мкм), елювання градієнтом А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота зі швидкістю потоку, як правило, 20 мл/хв і збільшенням градієнта В 1 %/хв. УФ-виявлення при 254 нм. Сполуки одержували у вигляді солей мурашиної

30 кислоти, де це зазначено.

Система HPLC 3: C18-обернено-фазова ендкепована (з щепленими полярними групами) колонка (колонка Gemini 250×21,2 мм з розміром частинок 5 мкм), елювання градієнтом А: вода + 0,1 % аміак; В: ацетонітрил + 0,1 % аміак зі швидкістю потоку, як правило, 20 мл/хв і збільшенням градієнта В. УФ-виявлення при 254 нм. Сполуки одержували у вигляді вільної

35 основи.

Способи аналізу NMR

Спектри ¹H NMR записували при температурі навколишнього середовища за допомогою одного з наступних приладів:

- 40 i. спектрометр Varian Unity Inova (400 MHz) із зондом 400 4NUC з розміром 5 мм.
 ii. спектрометр Bruker Avance DRX400 (400 MHz) із зондом PABBO з розміром 5 мм.
 iii. спектрометр Varian Unity Inova (400 MHz) з потрібним резонансним зондом оберненого детектування з розміром 5 мм.
 iv. Bruker Avance DRX (400 MHz) спектрометр з потрібним резонансним зондом оберненого детектування TXI з розміром 5 мм.

45 Хімічні зсуви виражені в ppm (частини на мільйон) відносно тетраметилсилану.

Способи аналізу LC-MS

Інформація про LC-MS наведена в таблиці 2.

Спосіб LC-MS 1: Waters Platform LC з обернено-фазовою C18-колоною (30×4,6 мм Phenomenex Luna, розмір частинок 3 мкм), елювання за допомогою А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота. Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Виявлення - MS, ELS, УФ (розділення 100 мкл для MS з УФ-детектором in-line (тобто виявлення інтегровано в процес).

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний і негативний іон)

Спосіб LC-MS 2: Waters Micromass ZMD з обернено-фазовою C18-колоною (30×4,6 мм Phenomenex Luna, розмір частинок 3 мкм), елювання за допомогою А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота. Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

5

Виявлення - MS, ELS, УФ (розділення 100 мкл для MS з УФ-детектором in-line)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний і негативний іон)

Спосіб LC-MS 3: квадрупольний спектрометр VG Platform II з обернено-фазовою C18-колоною (30×4,6 мм Phenomenex Luna, розмір часток 3 мкм), елювання за допомогою А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота. Градієнт:

10

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Виявлення - MS, ELS, УФ (розділення 200 мкл/хв на джерело ESI з виявленням in-line HP1050 DAD)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний і негативний іон)

15

Спосіб LC-MS 4: Finnigan AQA з обернено-фазовою C18-колоною (30×4,6 мм Phenomenex Luna, розмір часток 3 мкм), елювання за допомогою А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота. Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Виявлення - MS, ELS, УФ

20

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

Спосіб LC-MS 5: квадрупольний мас-спектрометр Waters Micromass ZQ2000 з обернено-фазовою C18-колоною (100×2,1 мм Acquity BEH C18 1,7 μ, Acquity BEH Shield RP18 1,7 μ або Acquity HSST3 1,8 μ, підтримуваної при 40 °С, елювання за допомогою А: вода + 0,1 % мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота. Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

25

Виявлення - MS, ELS, УФ

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

Спосіб LC-MS 6: Waters Acquity UPLC з обернено-фазовою C18-колонкою (100×2,1 мм Acquity BEH C18, розмір часток 1,7 мкм), елюювання за допомогою розчинника А: вода + 0,1 % мурашина кислота; розчинника В: ацетонітрил + 0,1 % мурашина кислота при 40 °С. Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
8,00	0,4	95	5

5 Виявлення -УФ (220 нм)
Спосіб MS іонізації - ESI⁺

Спосіб LC-MS 7: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колонкою (30×2,1 мм Xtimate TM -C18, розмір часток 3 мкм), елюювання за допомогою розчинника А: вода + 0,038 % трифтороцтова кислота; розчинника В: ацетонітрил + 0,02 % трифтороцтова кислота. Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	1,2	90	10
0,90	1,2	20	80
1,5	1,2	20	80
2,0	1,2	90	10

10 Виявлення -УФ (220 нм)
Спосіб MS іонізації - ESI⁺

Спосіб LC-MS 8: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колонкою (30×2,1 мм Xtimate TM -C18, розмір часток 3 мкм), елюювання за допомогою розчинника А: вода + 0,038 % трифтороцтова кислота; розчинника В: ацетонітрил + 0,02 % трифтороцтова кислота. Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	1,2	90	10
1,35	1,2	20	80
2,25	1,2	20	80
2,75	1,2	90	10

Виявлення -УФ (220 нм)
Спосіб MS іонізації - ESI⁺

20 Спосіб LC-MS 9: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колонкою (30×2,1 мм Xtimate TM -C18, розмір часток 3 мкм), елюювання за допомогою розчинника А: вода + 0,038 % трифтороцтова кислота; розчинника В: ацетонітрил + 0,02 % трифтороцтова кислота. Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	1,2	100	0
0,90	1,2	40	60
1,5	1,2	40	60
2,0	1,2	100	0

Виявлення -УФ (220 нм)
Спосіб MS іонізації - ESI⁺

25 Спосіб LC-MS 10: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колонкою (30×2,1 мм Xtimate TM -C18, розмір часток 3 мкм), елюювання за допомогою розчинника А: вода + 0,038 % трифтороцтова кислота; розчинника В: ацетонітрил + 0,02 % трифтороцтова кислота. Градієнт:

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%A	%B
0,00	0,8	100	0
6,0	0,8	40	60
6,5	0,8	40	60
7,0	0,8	100	0

Виявлення -УФ (220 нм)

Спосiб MS iонiзацiї - ESI⁺

- 5 Спосiб LC-MS 11: Agilent 1200 HPLC з Xtimate C18 колонкою (3 мкм, 30×2,1 мм), елювання за допомогою А: вода + 0,038 % трифтороцтова кислота; В: ацетонiтрил + 0,02 % трифтороцтова кислота.

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%A	%B
0,00	1,2	90	10
0,90	1,2	20	80
1,50	1,2	90	10
2,00	1,2	90	10

Виявлення -MS, УФ (PDA детектор)

Спосiб MS iонiзацiї - електроспрей (позитивний iон)

- 10 Спосiб LC-MS 12: Agilent 1200 HPLC з Xtimate C18 колонкою (3 мкм, 30×2,1 мм), елювання за допомогою А: вода + 0,038 % трифтороцтова кислота; В: ацетонiтрил + 0,02 % трифтороцтова кислота.

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%A	%B
0,00	1,2	100	0
0,90	1,2	40	60
1,50	1,2	100	0
2,00	1,2	100	0

Виявлення -MS, УФ (PDA детектор)

Спосiб MS iонiзацiї - електроспрей (позитивний iон)

- 15 Спосiб LC-MS 13: Agilent 1200 HPLC з Xtimate C18 колонкою (3 мкм, 30×2,1 мм), елювання за допомогою А: вода + 0,038 % трифтороцтова кислота; В: ацетонiтрил + 0,02 % трифтороцтова кислота.

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%A	%B
0,00	0,8	100	0
1,35	0,8	40	60
2,25	0,8	100	0
3,00	0,8	100	0

Виявлення -MS, УФ (PDA детектор)

Спосiб MS iонiзацiї - електроспрей (позитивний iон)

- 20 Спосiб LC-MS 14: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колонкою (50×2,0 мм Shim-pack XR-ODS, розмiр часток 1,6 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода + 0,05 % трифтороцтова кислота; розчинника В: ацетонiтрил + 0,05 % трифтороцтова кислота.

- 25 Градiєнт:

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%A	%B
0,01	0,7	90	10
2,20	0,7	0	100
3,20	0,7	0	100
3,30	0,7	90	10

Виявлення -УФ (254 нм)

Спосіб MS іонізації - ESI⁺

Спосіб LC-MS 15: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колоною (50×3,0 мм Shim-pack XR-ODS, розмір часток 1,6 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода + 0,05 % трифтороцтова кислота; розчинника В: ацетонітрил + 0,05 % трифтороцтова кислота.

5 Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв		%В
0,01	1,0	95	5
3,00	1,0	20	80
3,80	1,0	20	80
3,90	1,0	95	5

Виявлення -УФ (254 нм)

Спосіб MS іонізації - ESI⁺

10 Спосіб LC-MS 16: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колоною (50×3,0 мм Shim-pack XR-ODS, розмір часток 2,2 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода + 0,05 % трифтороцтова кислота; розчинника В: ацетонітрил + 0,05 % трифтороцтова кислота.

Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв		%В
0,01	1,0	95	5
4,20	1,0	25	75
5,20	1,0	25	75
5,30	1,0	95	5

Виявлення -УФ (254 нм)

15 Спосіб MS іонізації - ESI⁺

Спосіб LC-MS 17: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колоною (50×3,0 мм Shim-pack XR-ODS, розмір часток 2,2 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода + 0,05 % трифтороцтова кислота; розчинника В: ацетонітрил + 0,05 % трифтороцтова кислота.

Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,01	1,0	95	5
2,20	1,0	0	100
3,20	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

20

Виявлення -УФ (254 нм)

Спосіб MS іонізації - ESI⁺

Спосіб LC-MS 18: SHIMADZU LCMS-2020 HPLC колонкой (150×4,6 мм Venusil XBP Silica, розмір часток 5,0 мкм), елювання за допомогою розчинника А: гексан; розчинника В: етанол.

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,01	1,0	80	20
6,00	1,0	0	100
12,0	1,0	0	100

25

Виявлення -УФ (254 нм)

Спосіб MS іонізації - ESI⁺

Спосіб LC-MS 19: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колоною (50×3 мм Xtimate TM -C18, розмір часток 2,2 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода + 0,05 % трифтороцтова кислота; розчинника В: ацетонітрил + 0,05 % трифтороцтова кислота. Градієнт:

30

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,10	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосiб MS iонiзацiї - електроспрей (позитивний iон)

- 5 Спосiб LC-MS 20: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колонкою (50×3 мм Xtimate TM -C18, розмiр часток 2,2 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода + 0,05 % трифтороцтова кислота; розчинника В: ацетонiтрил + 0,05 % трифтороцтова кислота. Градiєнт:

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,20	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосiб MS iонiзацiї - електроспрей (позитивний iон)

- 10 Спосiб LC-MS 21: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колонкою (50×3 мм Xtimate TM -C18, розмiр часток 2,2 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода + 0,05 % трифтороцтова кислота; розчинника В: ацетонiтрил + 0,05 % трифтороцтова кислота. Градiєнт:

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,20	1,0	0	100
3,30	1,0	95	5

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосiб MS iонiзацiї - електроспрей (позитивний iон)

- 15 Спосiб LC-MS 22: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колонкою (50×3 мм Xtimate TM -C18, розмiр часток 2,2 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода + 0,05 % мурашина кислота; розчинника В: ацетонiтрил + 0,05 % мурашина кислота. Градiєнт:

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%A	%B
0,00	1,0	95	5
1,20	1,0	0	100
2,20	1,0	0	100
2,30	1,0	95	5

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосiб MS iонiзацiї - електроспрей (позитивний iон)

- 20 Спосiб LC-MS 23: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колонкою (50×3 мм Xtimate TM -C18, розмiр часток 2,2 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода + 0,1 % мурашина кислота; розчинника В: ацетонiтрил + 0,05 % мурашина кислота. Градiєнт:

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%A	%B
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	0	100
3,10	1,0	0	100
3,20	1,0	95	5

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосiб MS iонiзацiї - електроспрей (позитивний iон)

25

Спосіб LC-MS 24: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колоною (50×3 мм Xtimate TM-C18, розмір часток 2,2 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода + 0,04 % амонію гідроксид; розчинника В: ацетонітрил. Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	1,2	95	5
1,20	1,2	0	100
2,20	1,2	0	100
2,30	1,2	95	5

5 Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

Спосіб LC-MS 25: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колоною (30×2,1 мм Xtimate TM -C18, розмір часток 3 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода + 0,05 % трифтороцтова кислота; розчинника В: ацетонітрил + 0,05 % трифтороцтова кислота. Градієнт:

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	1,0	95	5
1,10	1,0	0	100
1,60	1,0	0	100
1,70	1,0	95	5

10

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

Спосіб LC-MS 26: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колоною (50×3,0 мм Xtimate TM -C18, розмір часток 2,6 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода/0,1 % мурашина кислота; розчинника В: ацетонітрил/0,1 % мурашина кислота. Градієнт:

15

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	1,5	90	10
2,00	1,5	0	100
2,70	1,5	0	100
2,8	1,5	90	10

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

Спосіб LC-MS 27: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колоною (50×2,1 мм Xtimate TM -C18, розмір часток 2,7 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода/0,05 % мурашина кислота; розчинника В: ацетонітрил/0,1 % мурашина кислота:

20

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	1,0	95	5
2,00	1,0	5	95
2,70	1,0	5	95
2,8	1,0	95	5

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

Спосіб LC-MS 28: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колоною (50×3,0 мм Xtimate TM -C18, розмір часток 2,5 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода/5 мМ NH₄HCO₃; розчинника В: ацетонітрил:

25

Градієнт – Час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	1,5	90	10
2,10	1,5	5	95
2,70	1,5	5	95
3,0	1,5	95	5

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

30

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

Спосіб LC-MS 29: SHIMADZU LCMS-2020 з обернено-фазовою C18-колонкою (50×3,0 мм, Shim-pack XR-ODS, розмір часток 2,5 мкм), елюювання за допомогою розчинника А: вода/0,05 % TFA₃; розчинника В: ацетонітрил/0,05 % TFA:

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%А	%В
0,00	1,0	95	5
2,20	1,0	5	95
3,20	1,0	5	95
3,30	1,0	95	5

5 Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

Спосіб LC-MS 30: SHIMADZU LCMS-2020 з обернено-фазовою C18-колонкою (50×2,1 мм, Shiseido CAPCELL CORE C18, розмір часток 2,7 мкм), елюювання за допомогою розчинника А: вода/0,05 % TFA₃; розчинника В: ацетонітрил/0,05 % TFA:

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%А	%В
0,00	1,0	95	5
2,0	1,0	5	95
2,75	1,0	5	95
2,80	1,0	95	5

10

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

Спосіб LC-MS 31: SHIMADZU LCMS-2020 з обернено-фазовою C18-колонкою (50×2,1 мм, Waters BEH C18, розмір часток 1,7 мкм), елюювання за допомогою розчинника А: вода/0,1 % TFA₃; розчинника В: ацетонітрил/0,1 % TFA:

15

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%А	%В
0,00	0,7	90	10
3,50	0,7	5	95
4,60	0,7	5	95
4,70	0,7	90	10

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

20 Спосіб LC-MS 32: SHIMADZU LCMS-2020 з обернено-фазовою C18-колонкою (50×3,0 мм, Gemini-NX 3μ C18 110A, розмір часток 3,0 мкм), елюювання за допомогою розчинника А: вода/6,5 мМ NH₄HCO₃ рН10; розчинника В: ацетонітрил

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%А	%В
0,00	1,2	95	5
0,50	1,2	95	5
2,20	1,2	5	95
3,00	1,2	5	95
3,20	1,2	90	10

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

25 Спосіб LC-MS 33: SHIMADZU LCMS-2020 з обернено-фазовою C18-колонкою (50×2,1 мм, Waters BEH C18, розмір часток 1,7 мкм), елюювання за допомогою розчинника А: вода/0,05 % TFA₃; розчинника В: ацетонітрил/0,05 % TFA:

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%А	%В
0,00	0,7	95	5
2,00	0,7	5	95
2,60	0,7	5	95
2,70	0,7	95	5

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

- 5 Спосіб LC-MS 34: SHIMADZU LCMS-2020 з обернено-фазовою C18-колоною (50×2,1 мм, Waters BEH C18, розмір часток 1,7 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода/0,05 % TFA₃; розчинника В: ацетонітрил/0,05 % TFA:

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%А	%В
0,00	0,7	95	5
4,00	0,7	20	80
5,00	0,7	20	80
5,20	0,7	95	5

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

- 10 Спосіб LC-MS 35: SHIMADZU LCMS-2020 з обернено-фазовою C18-колоною (50×3,0 мм, Shim-pack XR-ODS, розмір часток 2,2 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода/0,05 % TFA₃; розчинника В: ацетонітрил/0,05 % TFA:

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%А	%В
0,00	1,0	95	5
3,20	1,0	40	60
3,80	1,0	0	100
4,70	1,0	0	100
4,80	1,0	95	5

Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

- 15 Спосіб LC-MS 36: SHIMADZU 20A HPLC з обернено-фазовою C18-колоною (50×3,0 мм, Gemini-NX 3μ C18 110A, розмір часток 3,0 мкм), елювання за допомогою розчинника А: вода/5 мМ NH₄HCO₃; розчинника В: ацетонітрил:

Градiєнт – Час	потiк мл/хв	%А	%В
0,00	1,2	90	10
4,00	1,2	40	60
5,20	1,2	40	60
5,30	1,2	90	10

- 20 Виявлення -УФ (220 і 254 нм)

Спосіб MS іонізації - електроспрей (позитивний іон)

Способи LC/MS 37: Agilent 10-хв LCMS-спосіб:

- 25 Експерименти проводили на Agilent 1100 HPLC, з'єднаному з мас-спектрометром Agilent MSD з використанням ESI в якості джерела іонізації. LC-розділення проводили з використанням колонки Phenomenex XB-C18, 1,7 мкм, 50×2,1 мм зі швидкістю потоку 0,4 мл/хв. Розчинник А являє собою воду з 0,1 % FA, а розчинник В являє собою ацетонітрил з 0,1 % FA. Градієнт складався з 2-98 % розчинника В протягом 7 хв і утримання 97 % В протягом 1,5 хв після врівноваження протягом 1,5 хв. Температура LC-колонки становила 400 °С. УФ-абсорбцію вимірювали при 220 нм і 254 нм, і до всіх експериментів застосовували повне мас-спектральне сканування.

- 30 Способи LC/MS 38: Waters 10-хв LCMS-спосіб:

- 35 Експерименти проводили на Waters Acquity UPLC з мас-спектрометром Waters LCT Premier XE з використанням ESI в якості джерела іонізації. LC-розділення проводили з використанням колонки Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм і швидкістю потоку 0,6 мл/хв. Розчинник А являє собою воду з 0,05 % TFA, а розчинник В являє собою ацетонітрил з 0,05 % TFA. Градієнт складався з 2-98 % розчинника В протягом 7 хв і зберігав 98 % В протягом 1,5 хв експериментів після врівноваження протягом 1,5 хв. Температура LC-колонки становила 400 °С. УФ-поглинання одержували при 220 нм і 254 нм і до всіх експериментів застосовували повне мас-спектральне сканування.

- 40 Способи LC/MS 39: Shimadzu 5-хв LCMS спосіб:

Експерименти проводили на Shimadzu LC з насосом для розчинника LC-30AD, УФ-детектором SPD-M30A і 2020 MS за допомогою як ESI, так і APCI як джерела іонізації. LC-

розділення проводили з використанням колонки Waters UPLC BEH C18, 1,7 мм, 2,1×50 мм і зі швидкістю потоку 0,7 мл/хв. Розчинник А являє собою воду з 0,1 % FA, а розчинник В являє собою ацетонітрил з 0,1 % FA. Градієнт складався з 2-98 % розчинника В протягом 4,5 хв і зберігав 98 % В протягом 0,5 хв після врівноваження протягом 0,5 хв. Температура LC-колонки становила 400 °С. УФ-поглинання одержували при 254 нм, і до всіх експериментів застосовували повне мас-спектральне сканування.

Умови для препаративного автоматичного очищення за масою

Спосіб MDAP 1: система очищення Agilent 1260 infinity. Одинарна квадрупольна LC/MS серії Agilent 6100. XSELECT CSH Prep C18 5 мкм OBD, 30×150 мм, RT. Елюювання за допомогою розчинника А: 0,1 % водна мурашина кислота; розчинника В: 0,1 % мурашина кислота в ацетонітрилі 60 мл/хв. 10 %-95 %, 22 хв, центровано навколо конкретно сфокусованого градієнта. Введення 20-60 мг/мл розчину в DMSO (+ можливо, мурашина кислота і вода).

Спосіб MDAP 2: система очищення Agilent 1260 infinity. Одинарна квадрупольна LC/MS серії Agilent 6100. XBridge Prep C18 5 мкм OBD, 30×150 мм, RT. Елюювання за допомогою розчинника А: 0,1 % водний аміак; розчинника В: 0,1 % аміак в ацетонітрилі 60 мл/хв. 10-95 %, 22 хв, центровано навколо конкретно сфокусованого градієнта. Введення розчину 20-60 мг/мл в DMSO (+ можливо, мурашина кислота і вода)

Скорочення

CH₃OD дейтерований метанол

CDCl₃ дейтерований хлороформ

DCM дихлорметан

DIPEA діізопропілетиламін

DMAPI 4-диметиламінопіридин

DMF диметилформамід

DMSO диметилсульфоксид

DMSO-d₆ дейтерований диметилсульфоксид

EtOAc етилацетат

EtOH етанол

HOAc оцтова кислота

г грам

HATU (О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат)

HCl соляна кислота

IMS промисловий денатурований спирт

л літр

MDAP автоматичне очищення за масою

MeOH метанол

мг міліграм

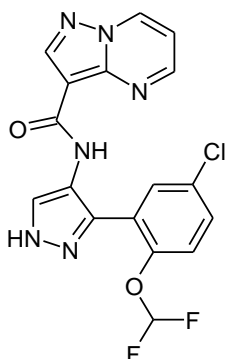
мл мілілітр

SCX-2 сильний катіонний обмін

THF тетрагідрофуран

TFA трифтороцтова кислота

Приклад А



Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]амід

До розчину 2-бром-4-хлорфенолу (4,98 г, 24,0 ммоль) в DMF (25 мл) додавали натрію хлордифторацетат (8,42 г, 55,2 ммоль), цезію карбонат (10,97 г, 33,67 ммоль) і воду (2,5 мл). Реакційну суміш струшували при 100 °С протягом 16 г. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою, органічну частину промивали насиченим сольовим розчином, сушили

(MgSO₄) і випаровували. Неочищений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 0-20 % EtOAc в гептанах, утворюючи 2-бром-4-хлор-1-(дифторметокси)бензол у вигляді прозорого безбарвного масла (2,98 г, 48 %). LCMS (ESI) немає m/z сигналу; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 7,90 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28 (t, 1H).

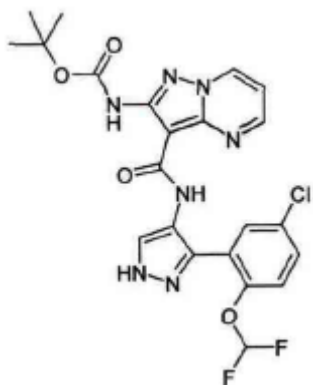
До розчину 4-нітро-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразолу (одержання описано в WO2011003065) (46,5 г, 191 ммоль) в DMA (350 мл) додавали 2-бром-4-хлор-1-дифторметоксибензол (64,0 г, 248 ммоль), паладію (II) ацетат (2,15 г, 9,6 ммоль), ди-(адамантил)-н-бутилфосфін (5,0 г, 13,4 ммоль), калію карбонат (79,2 г, 573 ммоль) і триметилоцтову кислоту (5,27 г, 51,6 ммоль). Суміш дегазували за допомогою азоту протягом 10 хв і потім нагрівали при 130 °C протягом 8 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом і промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і випаровували. Одержаний неочищений матеріал очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 0-10 % EtOAc в циклогексані, одержуючи 5-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-нітро-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразол (62,4 г, 78 %). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: (ppm) 8,24 (s, 1H), 7,52-7,53 (m, 2H), 6,39 (t, 1H), 5,29 - 5,30 (m, 2H), 3,63 - 3,64 (m, 2H), 0,90 (s, 9H).

До розчину 5-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-нітро-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразолу (62 г, 148 ммоль) в етанолі (600 мл) додавали воду (200 мл), амонію хлорид (32 г, 590 ммоль) і порошок заліза (41 г, 740 ммоль). Суміш нагрівали до 80 °C протягом 2 г, потім охолоджували до кімнатної температури. Твердий осад видаляли шляхом фільтрації через Celite®. Фільтрат випарювали при зниженому тиску, розводили водою і екстрагували двічі за допомогою DCM. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і випаровували, одержуючи темне масло. Масло очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 0-25 % EtOAc в DCM. Відповідні фракції збирали і розчинник видаляли in-vacuo, одержуючи 5-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-4-іламін у вигляді коричневого масла (30,8 г, 54 %). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: (ppm) 7,56 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 6,37 (t, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 0,88 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H).

Розчин 5-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-4-іламіну (60,0 г, 154 ммоль) в THF (100 мл) додавали по краплях протягом 30 хв в охолоджену льодом/водою суміш піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонілхлориду (27,8 г, 153 ммоль) і DIPEA (49,5 г, 383 ммоль) в THF (300 мл). По завершенню додавання суміш оставляли струшуватися при кімнатній температурі протягом 1 г. Розчинник випарювали і осад розводили 0,5 н водній HCl і екстрагували за допомогою етилацетату. Об'єднаний органічний екстракт пропускали через Celite® для видалення твердого осаду і фільтрат промивали 1 М водним K₂CO₃, водою і насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і випаровували, утворюючи червону тверду речовину. Тверду речовину розтирали з 10 % діетиловим ефіром в циклогексані. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали 1:1 діетиловим ефіром в циклогексані і залишали для висихування на повітрі, одержуючи піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [5-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразол-4-іл]амід у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком (59,2 г, 73 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9,61 (s, 1H), 8,77-8,78 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,42 (t, 1H), 5,39-5,41 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 2H), 0,87-0,89 (m, 2H), 0,09 (s, 9H).

Суспензію піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [5-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-піразол-4-іл]аміду (59,0 г, 110 ммоль) в метанолі (420 мл) обробляли 6 н HCl (80 мл) і суміш нагрівали при 60 °C протягом 4 г. Розчинник випарювали і осад розтирали з водою. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали водою і залишали для висихання на повітрі. Тверду речовину розтирали з мінімальним об'ємом ацетонітрилу, збирали шляхом фільтрації, промивали діетиловим ефіром і сушили при 60 °C під високим вакуумом, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (42,9 г, 96 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,71 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H), 8,68 - 8,69 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,62 (dd, 2H), 7,43 - 7,46 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H).

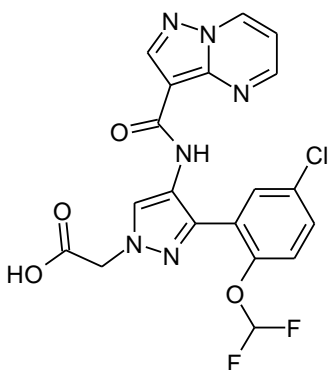
Приклад В



Трет-бутил-(3-((3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1H-піразол-4-іл)карбамоїл)піразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)карбамат

До розчину сполуки 2-трет-бутоксикарбоніламіно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової
 5 кислоти (2,78 г, 0,01 моль) в DMF (40 мл) додавали DIPEA (3,9 г, 0,03 моль), HATU (3,8 г, 0,01 моль) і 5-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1H-піразол-4-іламін (2,6 г, 0,01 ммоль), і реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш переливали в воду і осад збирали, утворюючи цільову сполуку у вигляді твердої речовини (4 г, 77 %). LCMS (Спосіб 7) $[M+Na]^+ = 541,9$, $R_T = 1,20$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 13,13 (s, 1H), 9,58 (s, 2H), 9,2 (dd, 1H, $J = 7,2, 1,6$ Hz), 8,58 (d, 1H, $J = 2$), 8,27 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,23 - 7,04 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

Приклад С



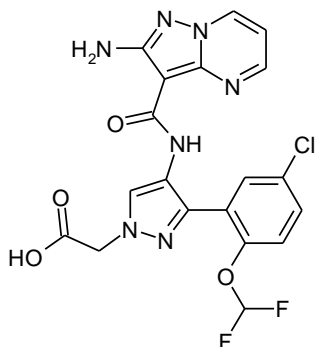
15 {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтова кислота

Розчин піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]аміду (42,0 г, 104 ммоль) в DMF (400 мл) обробляли цезію карбонатом (37,2 г, 114 ммоль) і трет-бутил-бромацетатом (22,3 г, 114 ммоль) і залишали струшуватися при кімнатній температурі протягом 18 г. Реакційну суміш розводили водою і екстрагували двічі за допомогою етилацетату. Об'єднаний органічний екстракт промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випаровували, одержуючи оранжеву
 20 тверду речовину. Одержану тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром, потім повторно кристалізували з ацетону, одержуючи білу тверду речовину (33,2 г, 62 %). Маточні рідини об'єднували і випаровували, одержуючи оранжеве масло. Залишене масло очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 0-50 % EtOAc в DCM. Відповідні фракції об'єднували і випаровували, одержуючи білу тверду речовину (12,3 г, 23 %). Об'єднаний вихід {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти трет-бутилового ефіру (45,2 г, 85 %). LCMS (Спосіб 3) $[M+H]^+ = 519,1$, $R_T = 3,72$ хв. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : (ppm) 9,86 (s, 1H), 8,75 - 8,76 (m, 2H), 8,56 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,47 (t, 1H), 4,86 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти трет-бутилового ефіру (45,0 г, 86,7 ммоль) в дихлорметані (350 мл) додавали TFA (100 мл) і суміш залишали струшуватися при кімнатній температурі протягом 18 г. Розчинник випарювали і одержаний осад розтирали з діетиловим
 35 ефіром. Одержану тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали діетиловим ефіром і залишали для висихання на повітрі, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (40,0 г, 99 %). LCMS (Спосіб 3) $[M+H]^+ = 463,1$, $R_T = 2,89$ хв. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$)

δ: (ppm) 9,86 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,47 (t, 1H), 4,86 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Приклад D



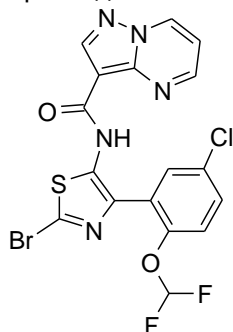
5 [4-[(2-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)-аміно]-3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-піразол-1-іл]-оцтова кислота

Розчин

трет-бутил-(3-((3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1H-піразол-4-іл)карбамоїл)піразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)карбамату (1,0 г, 1,92 ммоль) в DMF (10 мл) обробляли цезію карбонатом (0,69 г, 2,12 ммоль) і трет-бутил-бромацетатом (0,43 г, 2,12 ммоль) і залишали струшуватися при кімнатній температурі протягом 2,5 г. Реакційну суміш розводили водою і одержаний осад збирали шляхом фільтрації. Одержану тверду речовину очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 0-70 % EtOAc в циклогексані. Відповідні фракції об'єднували і випаровували, одержуючи [4-[(2-трет-бутоксикарбоніламіно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)-аміно]-3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-піразол-1-іл]-оцтової кислоти трет-бутиловий ефір у вигляді білої твердої речовини (0,91 г, 74 %). LCMS (Спосіб 3) $[M+H]^+ = 633,9$, $R_T = 4,46$ хв. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: (ppm) 9,78 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,76 (dd, 1H, $J = 1,8, 6,8$ Hz), 8,47 (dd, 1H, $J = 1,8, 4,3$ Hz), 8,34 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,92 (dd, 1H, $J = 4,4, 6,9$ Hz), 6,47 (t, 1H, $J = 74,0$ Hz), 4,85 (s, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,49 (s, 9H).

20 До розчину [4-[(2-трет-бутоксикарбоніламіно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)-аміно]-3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-піразол-1-іл]-оцтової кислоти трет-бутилового ефіру (0,91 г, 1,43 ммоль) в дихлорметані (7 мл) додавали TFA (15 мл) і суміш залишали струшуватися при кімнатній температурі протягом 6 г. Розчинник випаровували і одержаний осад азеотропували за допомогою дихлорметану/метанолу, одержуючи названу сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,66 г, 97 %). LCMS (Спосіб 3) $[M+H]^+ = 477,8$, $R_T = 2,95$ хв. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ: (ppm) 13,15 (br s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,93 (dd, 1H, $J = 1,5, 6,8$ Hz), 8,37 - 8,34 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 73,4$ Hz), 7,00 (dd, 1H, $J = 4,5, 6,8$ Hz), 6,58 (br s, 2H), 5,05 (s, 2H).

Приклад E



30 Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [2-бром-4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-тіазол-5-іл]-амід

Натрію гідрид (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 2,17 г, 54,2 ммоль) додавали порціями до струшваного розчину 1-(5-хлор-2-метокси-феніл)-етанону (10,0 г, 54,2 ммоль) в THF (100 мл) при 0 °C. Потім суміш струшували протягом 10 хв перед додаванням діетилкарбонату (7,68 г, 65,0 ммоль) і потім протягом ще 1 г. Суміш зігрівали до кімнатної температури протягом 2 г і потім нагрівали до 65 °C протягом 2 г. Додавали діетиловий ефір, органічну речовину промивали водою і насиченим сольовим розчином, потім випарювали до сухості. Одержаний осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (від 50 до 100 % дихлорметану в

циклогексані), утворюючи 3,41 г етил-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-оксопропаноату. LCMS (спосіб 1) $[M+H]^+ = 257,2$, $R_T = 3,55$ хв. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,59 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,24 (t, 3H).

Бромін (0,70 мл, 13,6 ммоль) додавали до розчину етил-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-оксопропаноату (3,39 г, 13,2 ммоль) в діоксані (25 мл) і струшували протягом 1 г. Реакцію переливали в льодяну воду, екстрагували за допомогою етилацетату, органічну речовину промивали водою і насиченим сольовим розчином і випаровували до сухості, утворюючи етил-2-бром-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-оксопропаноат. LCMS (спосіб 1) $[M+H]^+ = 337,2$, $R_T = 3,84$ хв.

Суміш етил-2-бром-3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-3-оксопропаноату (переважно повинно бути 13,2 ммоль) і тіосечовини (1,01 г, 13,3 ммоль) в етанолі (25 мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 3 г, потім охолоджували до кімнатної температури протягом 18 г. Одержану тверду речовину видаляли шляхом фільтрації і фільтрат випаровували під вакуумом. DCM додавали до осаду, органічну речовину промивали натрію гідрокарбонатом (насич. водн.), водою і насиченим сольовим розчином і випаровували до сухості. Осад розтирали (DCM), утворюючи етил-2-аміно-4-(5-хлор-2-метоксифеніл)тіазол-5-карбоксилат (1,30 г, 31 %) у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (спосіб 1) $[M+H]^+ = 313,2$, $R_T = 3,15$ хв. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 7,77 (s, br, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,04 (t, 3H).

Міді бромід (1,07 г, 4,79 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) дегазували за допомогою азоту і охолоджували до $0^\circ C$ перед додаванням трет-бутилнітриту (0,80 мл, 6,00 ммоль), потім додавали суспензію етил-2-аміно-4-(5-хлор-2-метоксифеніл)тіазол-5-карбоксилату (1,25 г, 3,99 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) і струшували при кімнатній температурі протягом 18 г. Реакцію концентрували під вакуумом, додавали етилацетат, органічну речовину промивали натрію гідрокарбонатом (насич. водн.) і насиченим сольовим розчином, потім випарювали до сухості, утворюючи етил-2-бром-4-(5-хлор-2-метоксифеніл)тіазол-5-карбоксилат (1,40 г, 93 %). LCMS (спосіб 1) $[M+H]^+ = 378,1$, $R_T = 4,26$ хв. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 7,50 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

Суміш етил-2-бром-4-(5-хлор-2-метоксифеніл)тіазол-5-карбоксилату (1,40 г, 3,72 ммоль), калію гідроксиду (278 мг) в THF (40 мл) і води (10 мл) струшували протягом 20 г при температурі навколишнього середовища. Суміш обробляли 1 М водним розчином HCl (приблизно 8 мл, 2 екв.), додавали DCM і органічну речовину відділяли і випаровували до сухості, утворюючи 2-бром-4-(5-хлор-2-метоксифеніл)тіазол-5-карбонову кислоту (1,23 г, 95 %) у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (спосіб 2) $[M+H]^+ = 350,1$, $R_T = 3,28$ хв. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 7,47 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,73 (s, 3H).

2-бром-4-(5-хлор-2-метоксифеніл)тіазол-5-карбонову кислоту (1,22 г, 3,50 ммоль), дифенілфосфорилазид (963 мг, 3,50 ммоль) і триетиламін (354 мг, 3,50 ммоль) в трет-бутанолі (30 мл) струшували при $85^\circ C$ протягом 4 г. Після охолодження реакцію розділяли між етилацетатом і водою, органічну речовину відділяли, потім промивали насиченим сольовим розчином і випаровували до сухості. Одержані осади очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (від 50 до 100 % дихлорметану в циклогексані), утворюючи трет-бутил-2-бром-4-(5-хлор-2-метоксифеніл)тіазол-5-ілкарбамат (970 мг, 66 %). LCMS (спосіб 1) $[M+H-Bu]^+ = 364,8$, $R_T = 4,61$ хв. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 7,43 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

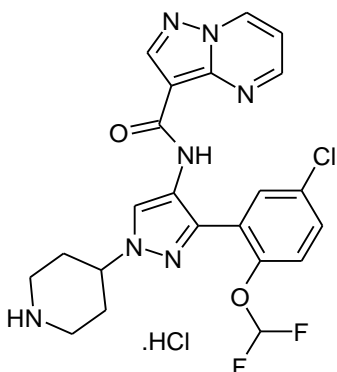
TFA (4,0 мл) додавали до розчину трет-бутил-2-бром-4-(5-хлор-2-метоксифеніл)тіазол-5-ілкарбамату (360 мг, 0,86 ммоль) в DCM (10 мл) і воді (3 краплі). Реакційну суміш струшували протягом 1,5 г при кімнатній температурі і потім випарювали до сухості. Осад відбирали в DCM і промивали натрію гідрокарбонатом (насич. водн.), водою і насиченим сольовим розчином, і концентрували під вакуумом, утворюючи 2-бром-4-(5-хлор-2-метоксифеніл)тіазол-5-амін у вигляді оранжевого осаду. LCMS (спосіб 1) $[M+H]^+ = 321,3$, $R_T = 3,63$ хв. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) 7,36 (d, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,83 (s, 3H).

Використовуючи 2-бром-4-(5-хлор-2-метоксифеніл)тіазол-5-амін, одержували названу сполуку піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонілхлорид відповідно до процедур синтезу, описаним для піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]аміду з подальшим очищенням шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (від 0 до 40 % етилацетату в DCM), утворюючи N-(2-бром-4-(5-хлор-2-метоксифеніл)тіазол-5-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід. LCMS (спосіб 1) $[M+H]^+ = 465,8$, $R_T = 4,01$ хв. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,68 (s, br, 1H), 9,41 (dd, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,76 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 3,81 (s, 3H).

До розчину піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [2-бром-4-(5-хлор-2-метокси-феніл)-тіазол-5-іл]-аміду (4,3 г, 9,3 ммоль) в DCM (90 мл) при -78 °С в атмосфері N₂ додавали боронтрибромід (1 М в DCM, 45 мл, 45 ммоль) по краплях. Суміш струшували при -78 °С протягом 1 г і потім повільно охолоджували до кімнатної температури і струшували протягом ще 16 г. Суміш обережно переливали в водний розчин натрію гідрокарбонату, струшували протягом 15 хвилин, фільтрували, і тверду речовину збирали і сушили, одержуючи піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [2-бром-4-(5-хлор-2-гідрокси-феніл)-тіазол-5-іл]-амід у вигляді бежевої твердої речовини (6 г, >100 %). LCMS (Спосіб 3) [M+H]⁺ = 450,1, R_T = 3,71 хв. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 15,96 (s, 1H), 9,18 (dd, 1H, J = 1,6, 6,9 Hz), 8,70 (dd, 1H, J = 1,8, 4,0 Hz), 8,59 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 4,0, 7,1 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 2,8, 8,6 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 8,6 Hz).

До розчину піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [2-бром-4-(5-хлор-2-гідрокси-феніл)-тіазол-5-іл]-аміду (1,1 г, 2,4 ммоль) в DMF (20 мл) і воді (2 мл) додавали цезію карбонат (1,1 г, 3,4 ммоль) і потім натрію хлоридфторацетат (839 мг, 5,5 ммоль). Суміш струшували при 100 °С протягом 16 г перед подальшим додаванням цезію карбонату (2,2 г, 6,8 ммоль) і натрію хлоридфторацетату (1,7 г, 11 ммоль) і перемішування продовжували при 100 °С протягом 6 г. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розділяли між етилацетатом і водою і відділяли фази. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином. Об'єднаний водний шар екстрагували за допомогою етилацетату один раз і об'єднаний органічний шар сушили (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували. Одержаний осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 50 % етилацетату в циклогексані, утворюючи названу сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (710 мг, 59 %). LCMS (Спосіб 3) [M+H]⁺ = 500,1, R_T = 3,97 хв. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 10,84 (s, 1H), 9,42 (dd, 1H, J = 1,6, 6,9 Hz), 8,79 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H, J = 1,6, 4,3 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 4,2, 7,0 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 73,1 Hz).

Приклад 1



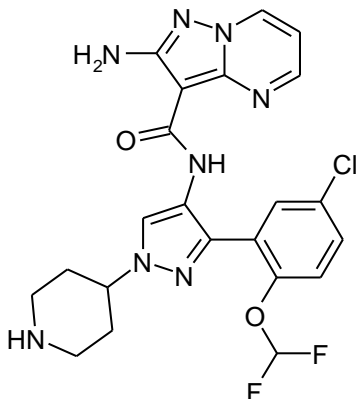
Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-піперидин-4-іл]-1H-піразол-4-іл]аміду гідрохлорид

Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]амід (200 мг, 0,49 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл), додавали 4-(толуол-4-сульфонілокси)піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (263 мг, 0,74 ммоль) і цезію карбонат (240 мг, 0,74 ммоль) і суміш нагрівали при 90 °С протягом 2 г. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою і екстрагували за допомогою DCM (×3). Об'єднаний органічний екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували. Одержане жовте масло очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 0-2 % MeOH в DCM. Відповідні фракції збирали і випаровували, одержуючи 4-{3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір у вигляді жовтого масла. Неочищений продукт відбирали на наступний етап без подальшого очищення. LCMS (Спосіб 4) [M+Na]⁺ = 610,0; R_T = 4,30 хв.

4-{3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (600 мг, 0,97 ммоль) розчиняли в DCM (3 мл) і додавали tFA (3 мл). Суміш залишали струшуватися при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник випарювали і осад розчиняли в MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який був кондиціонований за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Випарювання давало скло, яке очищали шляхом HPLC (Спосіб 3). Відповідні фракції об'єднували і випаровували, одержуючи тверду речовину білого кольору з жовтуватим відтінком. Тверду речовину розчиняли в MeOH і додавали 1,25 М HCl в метанолі (1

мл). Розчинник випарювали, азеотропували три рази метанолом і розтирали з етилацетату, одержуючи названу сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком (144 мг, 28 %). LCMS (Спосіб 5) $[M+H]^+ = 488,0$, $R_T = 2,93$ хв. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,0$ Hz), 8,98 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 8,69 (dd, 1H, $J = 1,7, 4,3$ Hz), 8,67 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H, $J = 4,2, 7,2$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J = 73,6$ Hz), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 3,17 - 3,03 (m, 2H), 2,32 - 2,18 (m, 4H).

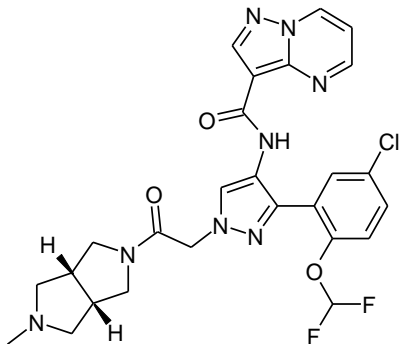
Приклад 2



2-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл]-амід

Названу сполуку одержували з трет-бутил-(3-((3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1H-піразол-4-іл)карбамоїл)піразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)карбамату відповідно до процедури, наведеної в прикладі 1, одержуючи тверду речовину янтарного кольору. LCMS (Спосіб 3) $[M+H]^+ = 503,3$, $R_T = 2,32$ хв. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,55 (s, 1H), 8,93 (dd, 1H, $J = 1,5, 6,8$ Hz), 8,37 (dd, 1H, $J = 1,5, 4,5$ Hz), 8,29 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,25 (t, 1H, $J = 73,5$ Hz), 7,00 (dd, 1H, $J = 4,5, 6,7$ Hz), 6,57 (s, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 3,07 (d, 2H, $J = 12,6$ Hz), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 2H).

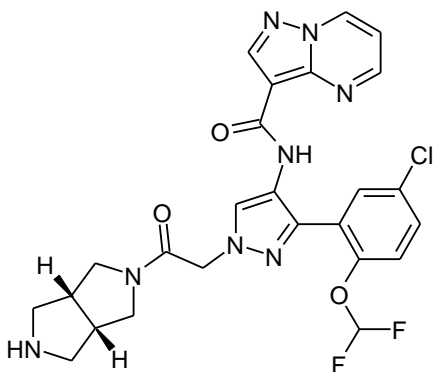
Приклад 3



Цис-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-[2-(5-метилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}амід

Розчин {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (20,0 г, 43,2 ммоль) в DMF (150 мл) обробляли DIPEA (6,7 г, 5,2 ммоль), цис-2-метилоктагідропіроло[3,4-с]піролом (6,27 г, 49,7 ммоль) і HATU (18,9 г, 49,7 ммоль), і суміш залишали струшуватися при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш розводили 0,5 М водним розчином K_2CO_3 і екстрагували за допомогою етилацетату ($\times 2$). Об'єднаний органічний екстракт промивали водою ($\times 2$) і насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і випаровували, одержуючи тверду речовину. Одержану тверду речовину очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 0-10 % 2M $NH_3/MeOH$ в DCM. Збирання відповідних фракцій з подальшим випарюванням давало названу сполуку у вигляді кремової твердої речовини (17,1 г, 69 %). LCMS (Спосіб 5) $[M+H]^+ = 570,9$, $R_T = 2,82$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,70 (s, 1H), 9,30 (dd, 1H, $J = 7,0, 1,6$ Hz), 8,62 - 8,63 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (dd, 1H, $J = 7,0, 4,2$ Hz), 7,11 (t, 1H, $J = 73,3$ Hz), 5,07 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz), 3,69 (dd, 1H, $J = 10,8, 8,6$ Hz), 3,56 (dd, 1H, $J = 12,2, 8,8$ Hz), 3,36 (dd, 1H, $J = 10,8, 4,4$ Hz), 3,22 (dd, 1H, $J = 12,3, 4,5$ Hz), 2,45 - 2,46 (m, 3H), 2,37 - 2,39 (m, 3H), 2,17 (s, 3H).

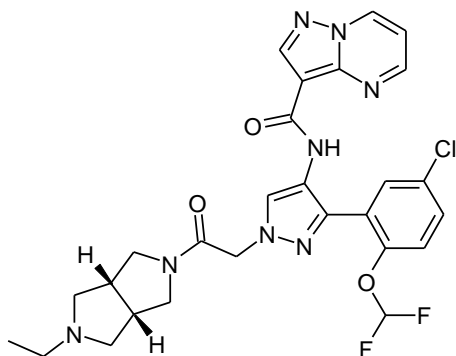
Приклад 4



Цис-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-[2-(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}амід

5 {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтову кислоту (3,35 г, 7,25 ммоль) розчиняли в DMF (30 мл) і додавали HATU (2,85 г, 9,42 ммоль). Додавали цис-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (2,0 г, 9,42 ммоль) і DIPEA (1,63 мл, 9,42 ммоль) і суміш струшували при кімнатній температурі протягом 17 г. Летючі речовини випарювали і одержаний осад азеотропували за допомогою толуолу. Тверду речовину розділяли між водою і DCM і органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) і випаровували. Осад розчиняли в DCM (10 мл) і додавали tFA (10 мл). Розчин струшували при кімнатній температурі протягом 4 і потім випаровували. Осад розчиняли в MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Розчинник випаровували і продукт кристалізували з MeOH/Et₂O. Потрібний продукт одержували у вигляді 15 твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком (3,7 г, 90 %). LCMS (Спосіб 5) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556,9$, $R_T = 2,83$ хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 9,38 - 9,22 (m, 2H), 8,69 (dd, 2H, J = 1,7, 4,2 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,30 (dd, 2H, J = 4,3, 7,0 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 5,15 (s, 2H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 3,49 - 3,32 (m, 3H), 3,16 - 20 2,94 (m, 4H).

Приклад 5



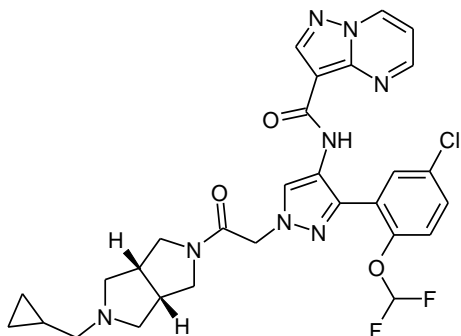
.HCl

Цис-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-[2-(5 етил-гексагідро-піроло[3,4-с]пірол-2-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}аміду гідрохлорид

25 До розчину цис-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-[2-(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}аміду (100 мг, 0,18 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додавали калію карбонат (37 мг, 0,27 ммоль) і брометан (20 мл, 0,27 ммоль). Реакцію нагрівали при 50 °C протягом 2 г і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш наносили безпосередньо на картридж SCX-2. Елюювання за допомогою 2 М аміаку в MeOH давало потрібний продукт. Продукт очищали шляхом HPLC 30 (спосіб 1) і чисті фракції об'єднували, коли вони проходили через картридж SCX-2. Елюювання за допомогою 2 М аміаку в MeOH давало вільну основу при випарюванні розчинника. Тверду речовину розчиняли в 1,25 М метанолової HCl, і потім летючі речовини випаровували. HCl-сіль кристалізували з MeOH/Et₂O і одержували у вигляді білої твердої речовини (32 мг, 40 %). LCMS (Спосіб 5) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 585,0$, $R_T = 2,88$ хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : (ppm) 10,44 (d, 1H, J = 35,0 Hz), 9,79 - 9,74 (m, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,3, 7,0 Hz), 8,69 (dd, 1H, J = 1,5, 4,2 Hz), 8,67 (s, 35

1H), 8,31 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,64 (dd, 1H, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 4,3, 7,0 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 5,22 - 5,10 (m, 2H), 3,43 (s, 12H), 3,84 - 2,77 (m, 12H), 1,29 - 1,19 (m, 3H).

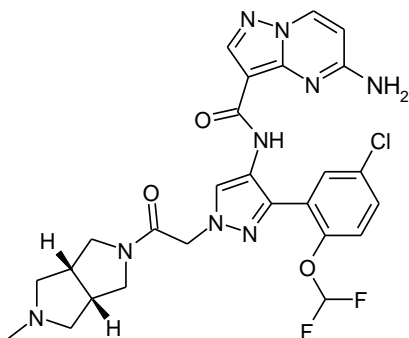
Приклад 6



Цис-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-[2-(5-циклопропілметилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}амід

До розчину цис-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-[2-(гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}аміду (100 мг, 0,18 ммоль) в 2,2,2-трифторетанолі (3 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (67 мл, 0,90 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15 хв додавали натрію борогідрид (21 мг, 0,54 ммоль) і реакцію нагрівали при 90 °C протягом 2 г. MeOH додавали, щоб погасити реакцію, і суміш завантажували на картридж SCX-2, який був кондиціонований за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Випарювання давало неочищений продукт, який очищали шляхом HPLC (Спосіб 1). Чисті фракції завантажували на картридж SCX-2, який був кондиціонований за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Випарювання давало названу сполуку у вигляді вільної основи, яку кристалізували з MeOH/Et₂O і одержували у вигляді жовтої твердої речовини (55 мг, 50 %). LCMS (Спосіб 5) [M+H]⁺ = 611,1, R_T = 3,02 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 10,94 - 10,88 (m, 1H), 9,57 - 9,55 (m, 1H), 8,95 - 8,92 (m, 1H), 8,38 - 8,35 (m, 1H), 8,29 - 8,28 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,45 - 7,07 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,02 - 6,99 (m, 1H), 5,24 - 5,07 (m, 2H), 3,86 - 3,52 (m, 5H), 3,52 - 3,22 (m, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 3,07 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,79 (m, 1H), 1,27 - 1,01 (m, 1H), 0,63 - 0,56 (m, 2H), 0,42 - 0,34 (m, 2H). (атропоізмери присутні)

Приклад 7



5-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-[2-((3aR,6aS)-5-метил-гексагідро-піроло[3,4-с]пірол-2-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}-аміда гідрохлорид

Суміш 5-хлор-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонілхлориду (500 мг, 2,3 ммоль) (одержаний відповідно до процедури в Journal of Medicinal Chemistry, 55(22), 10090-10107; 2012) і 5-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-4-іламіну (868 мг, 2,3 ммоль) суспендували в триетиламіні (0,35 мл, 2,5 ммоль) і DCM (10 мл) і суміш залишали струшуватися при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційну суміш розводили дихлорметаном і одержаний органічний шар промивали насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату і насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і випаровували, одержуючи масло. Одержане масло очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 0-2 % MeOH в DCM. Збирання відповідних фракцій з подальшим випаровуванням давало 5-хлор-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [5-(5-хлор-2-дифторметокси-

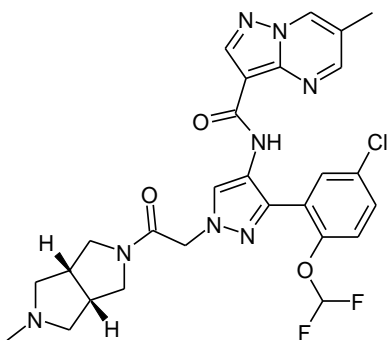
феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-4-іл]-амід у вигляді коричневого масла (1,19 г, 91 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,07 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,38 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,43 (t, 1H, J = 72,8 Hz), 5,41 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 3,76 - 3,49 (m, 2H), 1,27 (s, 1H), 0,94 - 0,84 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

5-хлор-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [5-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-4-іл]-амід (756 мг, 1,32 ммоль) розчиняли в THF (10 мл) і додавали концентрований водний аміак (10 мл). Суміш нагрівали при 50 °C протягом 3 г, потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Розчинник випаровували і осад азеотропували метанолом ($\times 2$), одержуючи 5-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [5-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-4-іл]-амід у вигляді білої твердої речовини (724 мг, 99 %). LCMS (Спосіб 4) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549,9$, $R_T = 4,11$ хв.

Суспензію 5-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [5-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-піразол-4-іл]-аміду (720 мг, 1,31 ммоль) в метанолі (20 мл) обробляли концентрованим водним розчином HCl (3 мл) і суміш нагрівали при 80 °C протягом 1 г. Розчинник випаровували і осад азеотропували метанолом ($\times 3$). Одержану тверду речовину розтирали з етилацетатом, збирали шляхом фільтрації, промивали етилацетатом і діетиловим ефіром і залишали для висихання на повітрі. Твердий осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 0-12 % 2M NH_3/MeOH в DCM. Збирання відповідних фракцій з подальшим випаровуванням давало 5-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1H-піразол-4-іл]-амід у вигляді коричневої твердої речовини (378 мг, 69 %). LCMS (Спосіб 4) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419,9$, $R_T = 2,93$.

5-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1H-піразол-4-іл]-амід перетворювали в названу сполуку згідно з процедурами, наведеними в прикладі C і прикладі 1, одержуючи білу тверду речовину. LCMS (Спосіб 5) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 586,0$, $R_T = 2,58$ хв. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,6, 7,1 Hz), 9,38 - 9,21 (m, 2H), 8,69 (dd, 1H, J = 1,7, 4,3 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 4,3, 6,9 Hz), 7,27 (t, 1H, J = 73,3 Hz), 5,15 (s, 2H), 3,93 - 3,67 (m, 3H), 3,65 - 3,32 (m, 6H), 3,19 - 2,94 (m, 4H).

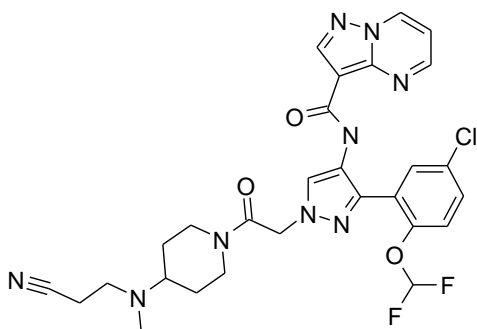
Приклад 8



6-метил-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-[2-((3aR,6aS)-5-метил-гексагідро-піроло[3,4-с]пірол-2-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]-аміду гідрохлорид

Названу сполуку одержували з комерційно доступної 6-метил-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти відповідно до процедури, наведеної вище в прикладі B і прикладі 1, одержуючи білу тверду речовину. LCMS (Спосіб 5) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 585,0$, $R_T = 3,03$ хв. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 10,74 - 10,49 (m, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,21 (dd, 1H, J = 1,1, 2,0 Hz), 8,60 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 73,3 Hz), 5,19 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 5,13 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 3,94 - 2,88 (m, 10H), 2,82 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Приклад 63



Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-(2-{4-[(2-ціано-етил)-метил-аміно]-піперидин-1-іл}-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл}-амід

Розчин піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1H-піразол-4-іл}-аміду (32,0 г, 79,1 ммоль) в DMF (400 мл) обробляли 2-хлор-1-(1,4-діокса-8-аза-спіро[4,5]дек-8-іл)-етаном (20,8 г, 94,9 ммоль) і Cs_2CO_3 (51,5 г, 158,1 ммоль) і суміш струшували при кімнатній температурі протягом 19 г. Реакційну суміш розводили водою (приблизно 1,6 л) і одержаний розчин збирали шляхом фільтрації. Тверду речовину промивали водою, сушили при зниженому тиску, одержуючи піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-[2-(1,4-діокса-8-аза-спіро[4,5]дек-8-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}-амід у вигляді бежевої твердої речовини (33,3 г, 72 %). LCMS (Спосіб 3) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 588,2$, $R_T = 3,02$ хв. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : (ppm) 9,85 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,9$ Hz), 8,71 (s, 1H), 8,56 (dd, 1H, $J = 1,8, 4,0$ Hz), 8,42 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H, $J = 4,2, 6,9$ Hz), 6,48 (t, 1H, $J = 74,0$ Hz), 5,06 (s, 2H), 4,00 - 3,95 (m, 4H), 3,74 (dd, 2H, $J = 5,8, 5,8$ Hz), 3,61 (dd, 2H, $J = 5,8, 5,8$ Hz), 1,74 - 1,64 (m, 4H).

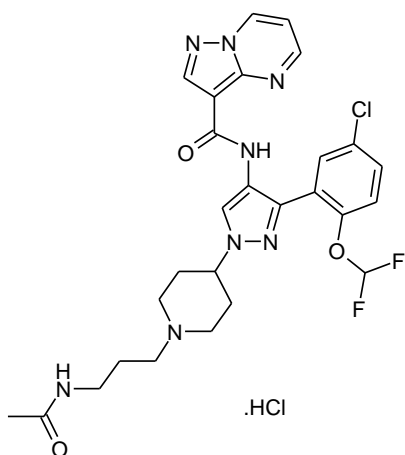
Суспензію піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-[2-(1,4-діокса-8-аза-спіро[4,5]дек-8-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}-аміду (46,7 г, 79,5 ммоль) в діоксані (280 мл) охолоджували на крижаній бані перед обробкою концентрованою соляною кислотою (210 мл) з такою швидкістю, щоб підтримувати внутрішню температуру нижче 22°C . По завершенні додавання реакційну суміш залишали зігріватися до кімнатної температури і струшували протягом 4 г. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані, розводили етилацетатом і водою і pH водної фази підводили до приблизно 8 шляхом порційного додавання твердого Na_2CO_3 . Суміш екстрагували за допомогою етилацетату ($\times 4$), і об'єднаний органічний екстракт сушили (Na_2CO_3) і випаровували, одержуючи піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-[2-оксо-2-(4-оксо-піперидин-1-іл)-етил]-1H-піразол-4-іл}-амід, діоксан у вигляді бежевої твердої речовини (48,8 г, 97 %). LCMS (Спосіб 3) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544,2$, $R_T = 2,85$ хв. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : (ppm) 9,87 (s, 1H), 8,79 (dd, 1H, $J = 1,8, 7,0$ Hz), 8,70 (s, 1H), 8,57 (dd, 1H, $J = 1,8, 4,0$ Hz), 8,47 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,01 (dd, 1H, $J = 4,3, 7,0$ Hz), 6,48 (t, 1H, $J = 74,0$ Hz), 5,14 (s, 2H), 3,93 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,85 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,70 (s, 8H), 2,50 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,42 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz).

Розчин піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-[2-оксо-2-(4-оксо-піперидин-1-іл)-етил]-1H-піразол-4-іл}-амід, діоксану (36 г, 57,0 ммоль) в DCM (500 мл) обробляли 3-аміно-пропіонітрилом (5,0 мл, 68,4 ммоль) і оцтовою кислотою (50 мл). Суміш охолоджували на крижаній бані перед додаванням натрію триацетоксиборогідриду (18,1 г, 85,4 ммоль) порціями. Реакційну суміш залишали зігріватися до кімнатної температури і струшували протягом 1,5 г. Суміш розводили метанолом і завантажували на прокладку з Isolute[®] SCX-2, яка була кондиціонована за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 M аміаку в MeOH. Основні фракції об'єднували і випаровували, одержуючи піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-{2-[4-(2-ціано-етиламіно)-піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}-амід у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (31,1 г, 91 %). LCMS (Спосіб 3) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 598,2$, $R_T = 2,25$ хв. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : (ppm) 9,84 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,9$ Hz), 8,69 (s, 1H), 8,58 - 8,55 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,28 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H, $J = 4,2, 6,9$ Hz), 6,50 (t, 1H, $J = 74,1$ Hz), 5,08 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz), 5,02 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz), 4,37 (d, 1H, $J = 13,4$ Hz), 3,88 (d, 1H, $J = 13,4$ Hz), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 3,02 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz), 2,98 - 2,86 (m, 2H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,52 - 2,46 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 2H).

Розчин піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-{2-[4-(2-ціано-етиламіно)-піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}-аміду (31,1 г, 52,0 ммоль)

в DCM (500 мл) обробляли 37 % водним розчином формальдегіду (21,3 мл, 286,2 ммоль). По завершенні додавання реакційну суміш охолоджували на крижаній бані перед додаванням натрію триацетоксиборогідриду (44,1 г, 208,2 ммоль) порціями. Реакційну суміш зігрівали до кімнатної температури і струшували протягом 1,5 г, після чого реакційну суміш фільтрували і фільтрат розводили метанолом. Суміш розводили метанолом і завантажували на прокладку Isolute® SCX-2, яка була кондиціонована за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Основні фракції об'єднували і випаровували. Одержаний осад очищали на колонці для флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 0-10 % 2М NH₃/MeOH в DCM. Відповідні фракції об'єднували і випаровували. Одержаний осад повторно кристалізували з етилацетату, одержуючи названу сполуку у вигляді блідо-коричневої твердої речовини (30,7 г, 96 %). LCMS (Спосіб 5) [M+H]⁺ = 612,2, R_T = 2,84 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,75 (s, 1 H), 9,34 (dd, 1 H, J = 7,0, 1,6 Hz), 8,70 - 8,67 (m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,63 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,56 (d, 1 H, J = 2,7 Hz), 7,47 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1 H, J = 7,0, 4,2 Hz), 7,26 (t, 1 H, J = 73,4 Hz), 5,22 - 5,24 (m, 2 H), 4,38 (d, 1 H, J = 12,9 Hz), 3,96 (d, 1 H, J = 13,5 Hz), 3,06 (t, 1 H, J = 12,7 Hz), 2,62-2,65 (m, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 1,72 (d, 2 H, J = 11,9 Hz), 1,34 - 1,40 (m, 2 H).

Приклад 142



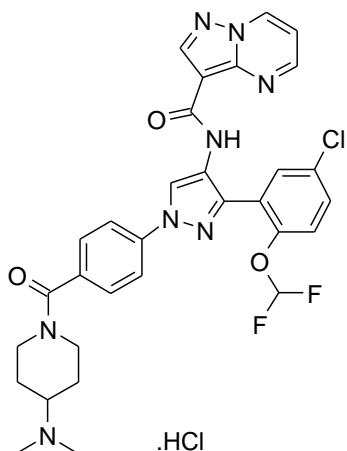
Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [1-[1-(3-ацетиламінопропіл)піперидин-4-іл]-3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]аміду гідрохлорид

Суміш піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл]аміду (100 мг, 0,20 ммоль), (3-бром-пропіл)-карбаїнової кислоти трет-бутилового ефіру (71 мг, 0,3 ммоль), калію карбонату (45 мг, 0,32 ммоль) в DMF (2 мл) нагрівали при 60 °C протягом 1,5 г. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розводили водою і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і випаровували. Одержаний осад хроматографували на силікагелі, елюючи за допомогою дихлорметану на градієнті 2 М аміаку в метанолі (0-6 %), утворюючи [3-(4-{3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}піперидин-1-іл)пропіл]карбаїнової кислоти трет-бутиловий ефір у вигляді жовтого масла (131 мг, 100 %). LCMS (Спосіб 4) [M+H]⁺ = 675,0, R_T = 2,86 хв.

[3-(4-{3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}піперидин-1-іл)пропіл]карбаїнової кислоти трет-бутиловий ефір (129 мг, 0,20 ммоль) розчиняли в DCM (2 мл) і додавали tFA (2 мл). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 1 г і потім випаровували насуху. Осад розчиняли в MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Випаровування основних фракцій давало осад, який розчиняли в піридині (2 мл). Ацетилхлорид (21 мл, 0,30 ммоль) додавали і розчин залишали стояти при кімнатній температурі протягом 5 днів. Летючі речовини випаровували і азеотропували толуолом. Осад розчиняли в MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Випаровування давало скляну тверду речовину, яку очищали шляхом HPLC (Спосіб 3). Чистий амін розчиняли в MeOH і додавали 1,25 М розчин метанолової HCl. Летючі речовини випаровували і твердий продукт розтирали з EtOAc/Et₂O, утворюючи назване сполуку у вигляді білої твердої речовини (40 мг, 32 %). LCMS (Спосіб 5) [M+H]⁺ = 587,0, R_T = 2,91 хв. ¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,89 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,5, 7,0 Hz), 8,69 (dd, 1H, J = 1,6, 4,2 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,46 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 4,64 - 4,54 (m, 1H), 3,64 (d, 2H, J = 12,2 Hz), 3,21 - 3,01 (m, 6H), 2,40 - 2,29 (m, 4H), 1,84 (m, 5H).

5 Приклад 302

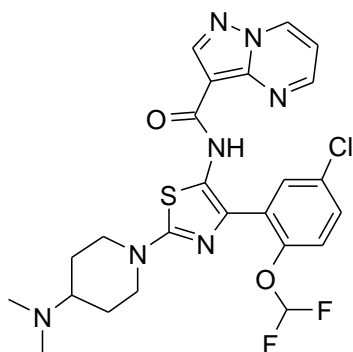


Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-[4-(4-диметиламіно-піперидин-1-карбоніл)-феніл]-1H-піразол-4-іл}-аміду гідрохлорид

10 Розчин 4-йодо-бензоїлхлориду (4,72 г, 17,71 ммоль) в DCM (70 мл) при 0 °C обробляли диметилпіперидин-4-іл-аміном (2,27 г, 17,71 ммоль). Одержану суспензію зігрівали до кімнатної температури і струшували протягом 2,5 г. Реакційну суміш розводили 1 М водним розчином Na₂CO₃ і фази відділяли. Водну фазу екстрагували двічі за допомогою DCM і об'єднану органічну фазу сушили (Na₂SO₄) і випаровували, одержуючи (4-диметиламіно-піперидин-1-іл)-(4-йодо-феніл)-метанон у вигляді білої твердої речовини (6,2 г, 98 %). LCMS (Спосіб 3) [M+H]⁺ = 359,2, R_T = 1,82 хв.

15 Сосуд для мікрохвильового опромінення завантажували піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1H-піразол-4-іл]-амідом (100 мг, 0,25 ммоль), (4-диметиламіно-піперидин-1-іл)-(4-йодо-феніл)-метаноном (107 мг, 0,30 ммоль), міді (I) йодидом (15 мг, 0,08 ммоль), калію карбонатом (73 мг, 0,53 ммоль), транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександіаміном (24 мкл, 0,15 ммоль). Сосуд герметизували, продуваючи аргоном перед додаванням толуолу (1,0 мл). Реакційну суміш струшували при 110 °C протягом 18 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою і одержаний розчин збирали шляхом фільтрації, промивали за допомогою етилацетату і сушили при зниженому тиску. Одержану тверду речовину очищали шляхом MDAP (спосіб 1), тверду речовину відбирали в суміш MeOH/DCM і завантажували на картридж Isolute[®] SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Картридж промивали MeOH, потім елюювали за допомогою 2 М NH₃/MeOH. Основні фракції об'єднували, випаровували, і одержану тверду речовину суспендували в MeOH перед обробкою 1,25 М HCl в MeOH. Суспензію залишали випаровуватися, і тверду речовину розтирали з етилацетатом, сушили при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (67 мг, 40 %). LCMS (Спосіб 5) [M+H]⁺ = 635,2, R_T = 3,27 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,88 (s, 1H), 9,38 (dd, 1H, J = 7,1, 1,8 Hz), 9,04 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H, J = 4,3, 1,7 Hz), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,79 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 7,0, 4,3 Hz), 7,31 (t, 1H, J = 73,1 Hz), 4,65 (brs, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,14-1,82 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H).

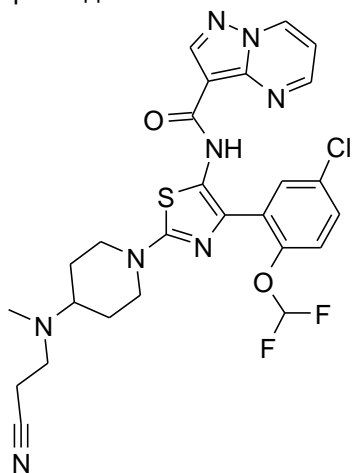
35 Приклад 188



Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти [4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-(4-диметиламіно-піперидин-1-іл)-тіазол-5-іл]-амід

Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти [2-бром-4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-тіазол-5-іл]-амід (100 мг, 0,2 ммоль) і 4-диметиламінопіперидин (128 мг, 1 ммоль) розчиняли в DMA (1 мл) і нагрівали в мікрохвильовій установці при 160 °C протягом 1 г. Осад розчиняли в MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Одержане жовте скло очищали шляхом MDAP (Спосіб 1). Відповідні фракції об'єднували і випаровували, одержуючи жовту тверду речовину. Осад розчиняли в MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH, утворюючи названу сполуку у вигляді жовто-оранжевої твердої речовини (43 мг, 39 %). LCMS (Спосіб 5) $[M+H]^+ = 548,1$, $R_T = 3,20$ хв. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 10,23 (s, 1H), 9,36 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,0$ Hz), 8,68 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H, $J = 1,6, 4,2$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,59 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,8$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,31 (dd, 1H, $J = 4,2, 6,7$ Hz), 7,18 (t, 1H, $J = 73,5$ Hz), 3,93 (d, 2H, $J = 12,7$ Hz), 3,02 (dd, 2H, $J = 10,3, 12,3$ Hz), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 6H), 1,92 - 1,89 (m, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H).

Приклад 189



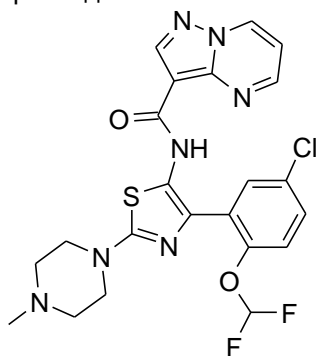
Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти (4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-{4-[(2-ціано-етил)-метил-аміно]-піперидин-1-іл}-тіазол-5-іл)-амід

Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти [2-бром-4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-тіазол-5-іл]-амід (820 мг, 1,64 ммоль) і 1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан (1,05 мл, 8,2 ммоль) розчиняли в DMA (10 мл) і нагрівали в мікрохвильовій установці при 165 °C протягом 1 г. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою і фази відокремлювали. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином. Об'єднані водні шари екстрагували за допомогою етилацетату один раз і органічні шари об'єднували, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, і розчинник видаляли. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі, елюючи за допомогою 50-60 % етилацетату в циклогексані. Відповідні фракції об'єднували і випаровували, одержуючи піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти [4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-(1,4-діокса-8-аза-спіро[4,5]дек-8-іл)-тіазол-5-іл]-амід у вигляді жовтої твердої речовини (541 мг, 59 %). LCMS (Спосіб 3) $[M+H]^+ = 563,3$, $R_T = 3,68$ хв. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 10,26 (s, 1H), 9,37 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,9$ Hz), 8,69 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H, $J = 1,5, 4,4$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,59 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,31 (dd, 1H, $J = 4,3, 7,0$ Hz), 7,18 (t, 1H, $J = 73,8$ Hz), 3,94 (s, 4H), 3,52 (dd, 4H, $J = 5,7, 5,7$ Hz), 1,75 (dd, 4H, $J = 5,7, 5,7$ Hz).

[4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-(1,4-діокса-8-аза-спіро[4,5]дек-8-іл)-тіазол-5-іл]-амід (536 мг, 0,95 ммоль) розчиняли в діоксані (10 мл) і конц. соляній кислоті (10 мл) і струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Суміш охолоджували до 0 °C і підлугували приблизно до pH 13 за допомогою 50 % водного розчину натрію гідроксиду, і потім розділяли між етилацетатом і водою, і фази відокремлювали. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином. Об'єднані водні шари екстрагували за допомогою етилацетату один раз і органічні шари об'єднували, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинник видаляли, утворюючи піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-(4-оксо-піперидин-1-іл)-тіазол-5-іл]-амід у вигляді жовто-оранжевої твердої речовини (465 мг, 94 %). LCMS (Спосіб 3) [M+H]⁺ = 519,3, R_T = 3,39 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 10,30 (s, 1H), 9,38 (dd, 1H, J = 1,5, 7,1 Hz), 8,70 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H, J = 1,4, 4,3 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 4,2, 7,1 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 74,0 Hz), 3,81 (dd, 4H, J = 6,2, 6,2 Hz), 2,54 (d, 4H, J = 6,1 Hz).

Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-(4-оксо-піперидин-1-іл)-тіазол-5-іл]-амід (90 мг, 0,17 ммоль) розчиняли в DCM (2 мл) і послідовно додавали N-метил-β-аланіннітрил (20 мкл, 0,21 ммоль), оцтову кислоту (200 мкл) і ціаноборогідрид на крупнопористій полімерній підложці (166 мг, 0,36 ммоль) і струшували при кімнатній температурі протягом 16 г. Суміш розводили MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Одержане жовте скло очищали шляхом MDAP (Спосіб 1). Відповідні фракції об'єднували і випаровували, одержуючи жовте скло. Осад розчиняли в MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH, утворюючи названу сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (46 мг, 46 %). LCMS (Спосіб 5) [M+H]⁺ = 587,2, R_T = 3,19 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 10,23 (s, 1H), 9,36 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 8,68 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H, J = 1,6, 4,3 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 2,7, 8,9 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 4,3, 7,1 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 73,9 Hz), 3,94 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 1,79 (d, 2H, J = 10,9 Hz), 1,59 - 1,47 (m, 2H).

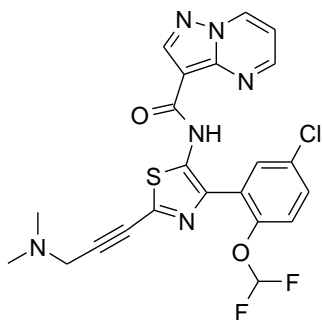
Приклад 205



Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-(4-метил-піперазин-1-іл)-тіазол-5-іл]-амід

Названу сполуку одержували способом, аналогічним способу одержання піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-(4-диметиламіно-піперидин-1-іл)-тіазол-5-іл]-аміду, одержуючи названу сполуку у вигляді жовто-оранжевої твердої речовини. LCMS (Спосіб 5) [M+H]⁺ = 520,2, R_T = 3,02 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 10,25 (s, 1H), 9,37 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 8,69 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H, J = 1,6, 4,3 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 4,2, 7,3 Hz), 7,18 (t, 1H, J = 73,7 Hz), 3,41 (dd, 4H, J = 4,9, 4,9 Hz), 2,48 - 2,42 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

Приклад 209

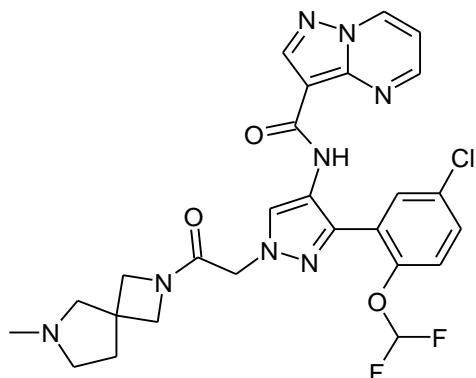


Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти [4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-(3-диметиламіно-проп-1-ініл)-тіазол-5-іл]-амід

До розчину піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти [2-бром-4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-тіазол-5-іл]-аміду (150 мг, 0,3 ммоль), біс(трифенілфосфин)паладію (II) дихлориду (11 мг, 0,015 ммоль), міді (I) йодиду (5 мг, 0,024 ммоль) в THF (1 мл) додавали пропаргіловий спирт (35 мкл, 0,6 ммоль), а потім триетиламін (1 мл) в атмосфері азоту. Одержану суміш струшували при 50 °C протягом 3 г перед охолодженням до кімнатної температури. Суміш розділяли між етилацетатом і водою. Фази відділяли і органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і випаровували. Одержаний осад очищали на колонці для флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 80 % етилацетату в циклогексані, одержуючи піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти [4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-(3-гідрокси-проп-1-ініл)-тіазол-5-іл]-амід у вигляді жовтої твердої речовини (112 мг, 78 %). LCMS (Спосіб 3) [M+H]⁺ = 476,2, R_T = 3,19 хв.

До суспензії піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти [4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-(3-гідрокси-проп-1-ініл)-тіазол-5-іл]-аміду (110 мг, 0,23 ммоль) і трифенілфосфину (105 мг, 0,4 ммоль) в DCM (3 мл) порціями додавали вуглецю тетрабромід (132 мг, 0,4 ммоль). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі перед додаванням 2 М метиламіну в THF (1 мл). Одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Суміш випаровували і осад відбирали в MeOH і завантажували на картридж Isolute® SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Картридж промивали MeOH перед елюванням за допомогою 2 М NH₃ в MeOH. Основні фракції об'єднували і випаровували. Осад очищали шляхом MDAP (Спосіб 1), після випаровування матеріал відбирали в MeCN і завантажували на картридж Isolute® SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeCN. Картридж промивали MeCN перед елюванням 2 М NH₃ в MeOH. Основні фракції об'єднували і випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини (18 мг, 15 %). LCMS (Спосіб 5) [M+H]⁺ = 503,0, R_T = 3,16 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 10,85 (s, 1H), 9,41 (dd, 1H, J = 7,1, 1,3 Hz), 8,79 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H, J = 4,4, 1,5 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 7,0, 4,3 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 3,61 (s, 2H), 2,29 (s, 6H).

Приклад 211

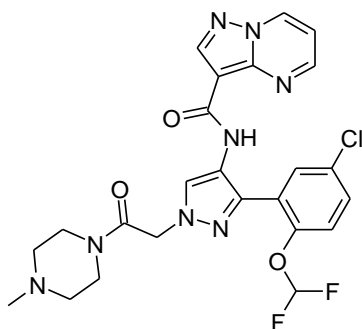


Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-[2-(6-метил-2,6-діазаспіро[3,4]окт-2-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}амід

Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-[2-(2,6-діазаспіро[3,4]окт-2-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}амід одержували, використовуючи спосіб, аналогічний тому, який було використано в синтезі піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоної кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-[2-(гексагідро-піроло[3,4-с]пірол-2-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл}аміду. LCMS (Спосіб 5) [M+H]⁺ = 556,9, R_T = 2,84 хв.

Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-[2-(2,6-діаза-спіро[3,4]ост-2-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл}амід (70 мг, 0,13 ммоль), параформальдегід (19 мг, 0,63 ммоль) втрушували в 2,2,2-трифторетанолі протягом 15 хв. Додавали натрію борогідрид (14 мг, 0,38 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 2 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили за допомогою MeOH. Суміш загрузжали на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Випаровування давало неочищений продукт, який очищали шляхом HPLC (Спосіб 1). Чисті фракції завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Випаровування давало свободну основу, яку кристалізували з MeOH/Et₂O. Названу сполуку одержали у вигляді білої твердої речовини (28 мг, 39 %). LCMS (Спосіб 5) [M+H]⁺ = 570,9, R_T = 2,86 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 7,0 Hz), 8,69 - 8,66 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 2,7, 8,9 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 2H, J = 4,3, 7,1 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,04 (q, 2H, J = 8,8 Hz), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (dd, 2H, J = 6,8, 6,8 Hz).

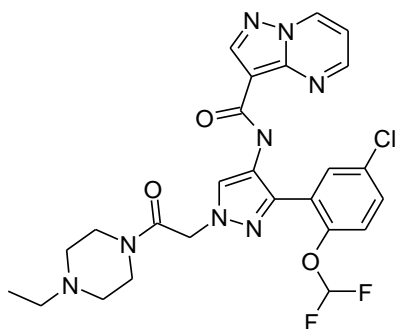
Приклад 227



Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл}амід

Названу сполуку одержали способом, аналогічним одержанню цис-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-[2-(5-метилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл}аміду, використовуючи {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтову кислоту і метилпіперазин, одержуючи названу сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 5) [M+H]⁺ = 545,1, R_T = 2,89 хв. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: (ppm) 9,85 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H, J = 1,6, 7,0 Hz), 8,71 (s, 1H), 8,56 (dd, 1H, J = 1,7, 4,1 Hz), 8,41 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 2,6, 8,7 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 4,2, 7,0 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 74,1 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 3,57 (dd, 2H, J = 4,8, 4,8 Hz), 2,47 - 2,39 (m, 4H), 2,31 (s, 3H).

Приклад 233

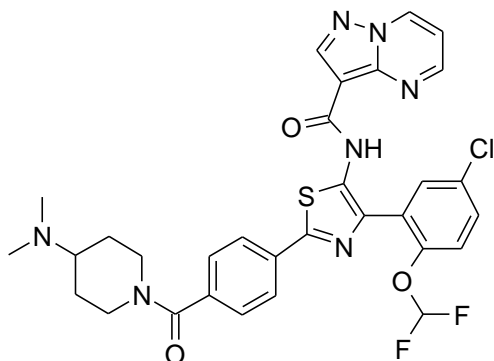


Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-[2-(4-етил-піперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл}амід

Названу сполуку одержали способом, аналогічним одержанню цис-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-1-[2-(5-метилгексагідропіроло[3,4-с]пірол-2-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл}аміду, використовуючи {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтову кислоту і етилпіперазин, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 5) [M+H]⁺ = 559,1, R_T = 2,89 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J =

1,6, 7,0 Hz), 8,69 - 8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,2, 7,1 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,50 - 3,49 (m, 4H), 2,41 - 2,32 (m, 6H), 1,02 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

Приклад 253

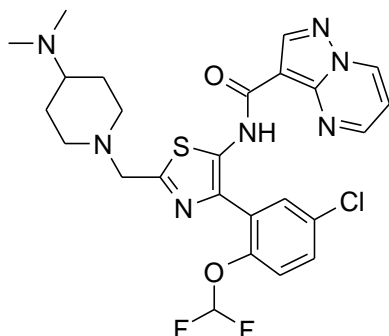


Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти {4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-[4-(4-диметиламіно-піперидин-1-карбоніл)-феніл]-тіазол-5-іл}аміду гідрохлорид

Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [2-бром-4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-тіазол-5-іл]-амід (100 мг, 0,2 ммоль), 4-карбоксибензолборонову кислоту (40 мг, 0,2 ммоль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію дихлорметану (16 мг, 0,02 ммоль), калію карбонат (110 мг, 0,8 ммоль) розчиняли в діоксані (3,2 мл) і воді (0,8 мл) в атмосфері N₂ і нагрівали в мікрохвильовій установці при 120 °C протягом 30 хв. Суміш розділяли між етилацетатом і водою і фази відокремлювали. Водний шар закисляли за допомогою 1 M HCl, і одержаний осад фільтрували, а тверду речовину збирали і сушили.

Одержаний осад розчиняли в DMF (2 мл) і додавали DIPEA (52 мкл, 0,3 ммоль) і HATU (91 мг, 0,24 ммоль) і струшували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин перед додаванням 4-диметиламінопіперидину (31 мг, 0,24 ммоль). Одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом ще 16 г. Суміш розводили в MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 M аміаку в MeOH. Одержане жовте скло очищали шляхом HPLC (MDAP, Спосіб 1). Відповідні фракції об'єднували і випаровували, одержуючи тверду речовину білого кольору з жовтуватим відтінком. Осад розчиняли в MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 M аміаку в MeOH, утворюючи названу сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком (27 мг, 21 %). LCMS (Спосіб 5) [M+H]⁺ = 652,3, R_T = 3,35 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 10,82 (1H, s), 9,42 (1H, dd, J=1,4, 6,9 Hz), 8,80 (1H, s), 8,65 (1H, dd, J=1,4, 4,3 Hz), 8,03 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,85 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J=2,7, 8,8 Hz), 7,56 - 7,51 (3H, m), 7,37 (1H, dd, J=4,3, 6,9 Hz), 7,25 (1H, t, J=73,5 Hz), 4,71 - 4,39 (m, 1H), 3,73 - 3,65 (1H, m), 3,52 - 3,41 (1H, m), 3,13 - 3,11 (1H, m), 2,89 - 2,88 (1H, m), 2,51 (s, 6H), 2,06 - 1,74 (2H, m), 1,49 (2H, dd, J=7,6, 14,7 Hz).

Приклад 260



Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-(4-диметиламіно-піперидин-1-ілметил)-тіазол-5-іл]-амід

Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [2-бром-4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-тіазол-5-іл]-амід (600 мг, 1,2 ммоль), калію вінілтрифторборат (177 мг, 1,32 ммоль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію дихлорметану (48 мг, 0,06 ммоль) і DIPEA (627 мкл, 3,6 ммоль) розчиняли в 2-пропанолі (9 мл) і воді (4,5 мл) в атмосфері N₂ і нагрівали в

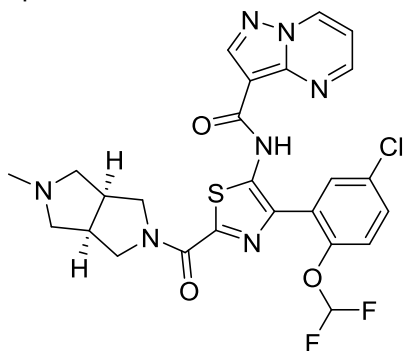
мікрохвильовій установці при 100 °C протягом 40 хв. Суміш розділяли між етилацетатом і водою і фази відокремлювали. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинник видаляли.

Одержаний осад суспендували в ацетоні (12 мл) і воді (1,2 мл), потім додавали калію осмат дигідрат (25 мг, 0,06 ммоль) і N-метилморфолін N-оксид (280 мг, 2,4 ммоль) і суміш енергійно струшували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакцію гасили додавання твердого натрію метабісульфіту (2 г), і потім розділяли між етилацетатом і водою і фази відокремлювали. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином. Об'єднані водні шари екстрагували за допомогою етилацетату один раз і органічні шари об'єднували, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинник видаляли.

Одержаний осад розчиняли в THF (15 мл) і воді (15 мл) і додавали натрію періодат (514 мг, 2,4 ммоль), і суміш енергійно струшували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою і фази відокремлювали. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином. Об'єднані водний шар екстрагували за допомогою етилацетату один раз і органічний шар об'єднували, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і видаляли розчинник, утворюючи названу сполуку у вигляді оранжевої твердої речовини (509 мг, 94 %).

Частину одержаної твердої речовини (100 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в DCM (2 мл) і послідовно додавали 4-диметиламінопіперидин (33 мг, 0,26 ммоль), оцтову кислоту (200 мкл) і ціаноборогідрид на крупнопористій полімерній підложці (216 мг, 0,44 ммоль) і струшували при кімнатній температурі протягом 16 г. Суміш розводили MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Одержане жовте скло очищали шляхом HPLC (MDAP, Спосіб 1). Відповідні фракції об'єднували і випаровували, одержуючи жовте скло. Осад розчиняли в MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH, утворюючи названу сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини (52 мг, 42 %). LCMS (Спосіб 5) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562,1$, $R_T = 2,56$ хв. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : (ppm) 10,59 (s, 1H), 9,39 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,0$ Hz), 8,75 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H, $J = 1,6, 4,3$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (dd, 1H, $J = 4,2, 7,0$ Hz), 7,17 (t, 1H, $J = 73,4$ Hz), 3,78 (s, 2H), 2,98 (d, 2H, $J = 11,5$ Hz), 2,19 (s, 6H), 2,17 - 2,08 (m, 3H), 1,79 - 1,72 (m, 2H), 1,50 - 1,38 (m, 2H).

Приклад 264

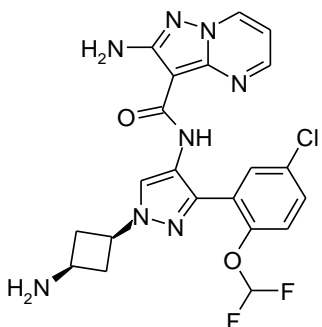


Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-2-(5-метил-гексагідро-піроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-тіазол-5-іл]-амід

Піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [2-бром-4-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-тіазол-5-іл]-амід (200 мг, 0,4 ммоль), 2-метил-октагідро-піроло[3,4-с]пірол (70 мг, 0,56 ммоль), каталізатор Херрманна (4,5 мг, 0,0048 ммоль), тритретбутилфосфіну гідрофторборат (3,5 мг, 0,011 ммоль), молібдену гексакарбоніл (53 мг, 0,2 ммоль) і DBU (40 мкл, 0,27 ммоль) розчиняли в THF (2 мл) і нагрівали в мікрохвильовій установці при 125 °C протягом 15 хв. Осад розчиняли в MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH. Одержане жовте скло очищали шляхом HPLC (MDAP, Спосіб 1). Відповідні фракції об'єднували і випаровували, одержуючи жовту тверду речовину. Осад розчиняли в MeOH і завантажували на картридж SCX-2, який було кондиціоновано за допомогою MeOH. Після промивання MeOH продукт елюювали за допомогою 2 М аміаку в MeOH, утворюючи названу сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини (18 мг, 8 %). LCMS (Спосіб 5) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 574,1$, $R_T = 3,06$ хв. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : (ppm) 10,88 (s, 1H), 9,42 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,0$ Hz), 8,81 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H, $J = 1,5, 4,3$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,8$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,36 (dd, 1H, $J = 4,3, 7,0$ Hz), 7,22 (t, 1H, $J = 73,1$ Hz), 4,24 (dd, 1H, $J = 8,6, 12,3$ Hz), 4,09 (dd, 1H, $J = 3,9, 12,3$ Hz), 3,80

(dd, 1H, J = 8,9, 12,6 Hz), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,65 - 2,48 (m, 4H), 2,29 (s, 3H).

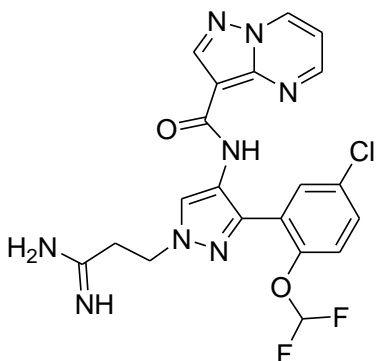
Приклад 297



5 2-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [1-(3-аміно-циклобутил)-3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1H-піразол-4-іл]-амід

Названу сполуку одержали способом, аналогічним способу одержання 2-аміно-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти [3-(5-хлор-2-дифторметокси-феніл)-1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл]-аміду, використовуючи трет-бутил-(3-((3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1H-піразол-4-іл)карбамоіл)піразоло[1,5-а]піримідин-2-іл)карбамат і транс-толуол-4-сульфонової
10 кислоти 3-трет-бутоксикарбоніламіно-циклобутиловий ефір, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 5) $[M+H]^+ = 489,1$, $R_T = 2,87$ хв. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,53 (s, 1H), 8,93 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,37 - 8,34 (m, 2H), 7,63 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,25 (t, 1H, J = 72,6 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 4,5, 6,5 Hz), 6,56 (s, 2H),
15 4,51 - 4,41 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 2H), 2,24 - 2,14 (m, 2H).

Приклад 304



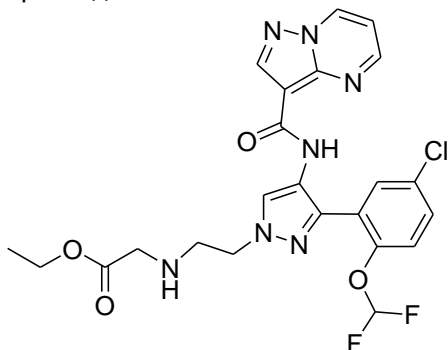
N-[1-(2-карбамімідоїлетил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

20 Суміш N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (500 мг, 1,24 ммоль), 3-бромпропаннітрилу (412 мг, 3,08 ммоль), Cs_2CO_3 (1,21 г, 3,70 моль) в N,N-диметилформаміді (15 мл) продували м'яким потоком газоподібного азоту. Одержану суміш вструшували в запаяній пробірці при 65 °C протягом 16 г, потім переливали в воду (200 мл). Неочищений продукт збирали шляхом фільтрації і потім очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (1:2).
25 Відповідні фракції збирали і випаровували, одержуючи N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-ціаноетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід у вигляді світло-жовтої твердої речовини (320 мг, 57 %). LCMS (Спосіб 17) $[M+H]^+ = 458,1$, $R_T = 1,67$ хв.

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-ціаноетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (200 мг, 0,44 ммоль) і метанолу (280 мг, 8,74 ммоль) в толуолі (10 мл) по краплях додавали ацетилхлорид (341 мг, 4,34 ммоль) в умовах перемішування при 0 °C. Одержаний розчин струшували протягом 2 г при кімнатній температурі. До нього по краплях додавали концентрований розчин амонію гідроксиду (459 мг) в метанолі (3 мл) в умовах перемішування при 0 °C. Одержаний розчин струшували протягом
30 ночі при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою дихлорметану/метанолу (5/1). Відповідні фракції збирали і концентрували, одержуючи білу тверду речовину (130 мг), яку далі

очищали шляхом препаративної HPLC с високим рН, одержуючи N-[1-(2-карбамімідоілетил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)-феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід у вигляді білої твердої речовини (36,8 мг). LCMS (Спосіб 17) $[M+H]^+ = 475,1$ (Примітка: в способі 17 досліджувалися продукти розкладання), LCMS (спосіб 18) $R_T = 6,52$ хв. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,72 (s, 1H), 9,36 (dd, $J = 1,8, 7,2$ Hz, 1H), 8,68 - 8,66 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,48 - 7,24 (m, 3H), 6,39 (s, 2H), 4,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).

Приклад 306

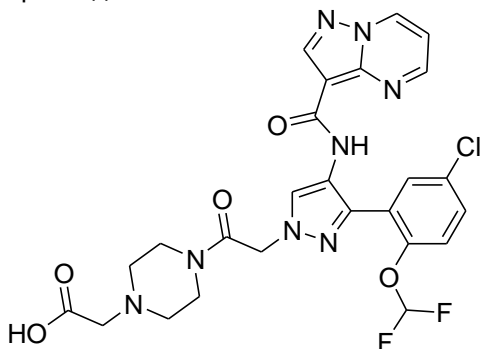


Етил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)аміно]ацетат

Суміш N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (3,00 г, 7,41 ммоль), CS_2CO_3 (9,90 г, 30,38 ммоль), тетрагідрофурану (90 мл), 1,2-диброметану (7,00 г, 37,26 ммоль) струшували при 70 °C протягом 3 г в масляній бані. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, потім концентрували при зниженому тиску. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетата/петролейного ефіру (1:1), одержуючи N-[1-(2-брометил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком (2,2 г, 58 %). TLC: $R_f = 0,6$; етилацетат/петролейний ефір = 1:1; LCMS (Спосіб 14) $[M+H]^+ = 513,2$, $R_T = 1,03$ хв.

Суміш N-[1-(2-брометил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (200 мг, 0,39 ммоль), триетиламіну (394 мг, 3,89 ммоль), етил-2-аміноацетату гідрохлориду (271 мг, 1,94 ммоль) в етанолі (20 мл) струшували при 80 °C протягом 24 г и потім концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC с високим рН, одержуючи названу сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком (31,9 мг, 15 %). LCMS (Спосіб 14) $[M+H]^+ = 534,2$, $R_T = 1,13$ хв. 1H NMR (300MHz, CD_3OD-d_4) δ : (ppm) 9,11 (dd, $J = 1,5, 7,0$ Hz, 1H) 8,66-8,65 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,7, 8,7$ Hz, 1H) 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 4,5, 7,2$ Hz, 1H), 6,55 (t, $J = 73,5$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,15 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Приклад 310

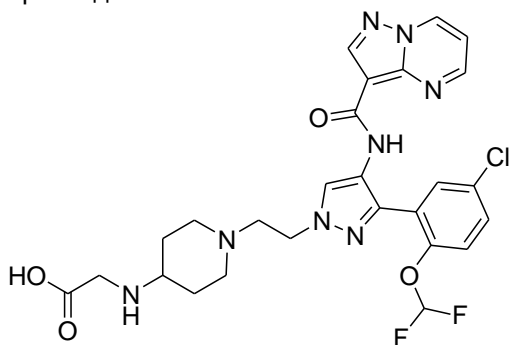


2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]оцтова кислота

Калію гідроксид (200 мг, 3,56 ммоль) в воді (2 мл) додавали до розчину етил-2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]ацетату (200 мг, 0,32 ммоль) в етанолі (20 мл). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 2 г і нейтралізували за допомогою 1 M водного розчину HCl до рН приблизно 7. Одержаний розчин концентрували під вакуумом. Неочищений

продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH_4HCO_3 і MeCN (від 30,0 % до 60,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 30,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 20,6 мг (11 %) 2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]оцтової кислоти у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 26) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 589,2$, $R_T = 0,82$ хв. ^1H NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ : (ppm) 9,10 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,2$ Hz), 8,66 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 8,38 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,57 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,21 ($J = 4,0, 6,8$ Hz), 6,63 (t, 1H, $J = 73,6$ Hz), 5,30 (s, 2H), 3,93-3,86 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,32-3,13 (m, 4H).

Приклад 311



2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)піперидин-4-іл]аміно]оцтова кислота

Суміш трет-бутил-N-(піперидин-4-іл)карбамату (627 мг, 3,13 ммоль) і N-[1-(2-брометил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (400 мг, 0,78 ммоль) в DMF (5 мл) струшували при 100 °C протягом 5 г і охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду (50 мл). Осади збирали шляхом фільтрації і сушили. Це призводило до утворення 400 мг (81 %) трет-бутил-N-[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)піперидин-4-іл]карбамату у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 21) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 631,1$, $R_T = 1,21$ хв.

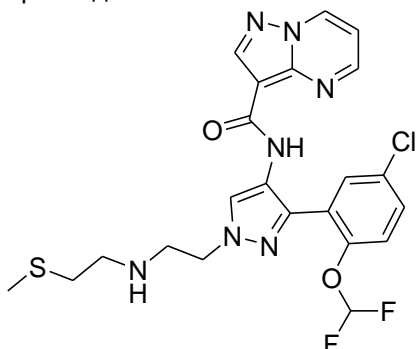
Насичений діоксаний розчин HCl (15 мл) додавали до трет-бутил-N-[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)піперидин-4-іл]карбамату (400 мг, 0,63 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Значення pH залишеного розчину підводили до 8-9 за допомогою насиченого водного Na_2CO_3 . Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою MeOH/DCM (1:1), одержуючи 330 мг (98 %) N-[1-[2-(4-амінопіперидин-1-іл)етил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 28) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531,1$, $R_T = 0,49$ хв.

Калію карбонат (98 мг, 0,71 ммоль) додавали до розчину N-[1-[2-(4-амінопіперидин-1-іл)етил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (290 мг, 0,55 ммоль) і трет-бутил-2-бромацетату (96 мг, 0,49 ммоль) в DMF (5 мл). Одержану суміш струшували при 50 °C протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 15 % MeOH в DCM, одержуючи 150 мг (43 %) трет-бутил-2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)піперидин-4-іл]аміно]-ацетату у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 24) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 645,2$, $R_T = 1,39$ хв.

Розчин трет-бутилового ефіру з попередніх етапів (150 мг, 0,23 ммоль) в DCM (2 мл) і tFA (2 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 20,0 % до 27,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 20,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 63,5 мг (43 %) солі мурашиної кислоти 2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)піперидин-4-іл]аміно]оцтової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 25) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 589,1$, $R_T = 0,85$ хв. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz),

8,79-8,65 (m, 2H), 8,46-8,35 (m, 1H), 7,64-6,98 (m, 5H), 4,30 (s, 2H), 3,10-2,82 (m, 5H), 2,54-2,53 (m, 2H), 2,17-1,93 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 2H).

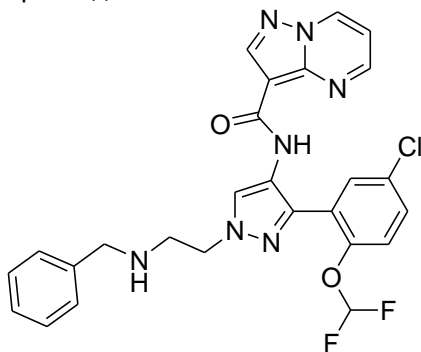
Приклад 312



5 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[2-(метилсульфаніл)етил]аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

2-(метилсульфаніл)етан-1-амін (0,5 мл, 5,34 ммоль) додавали до розчину N-[1-(2-брометил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (120 мг, 0,23 ммоль) в CH₃CN (3 мл). Одержаний розчин струшували при 80 °C протягом 2 г і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH₄HCO₃ і MeCN (від 40,0 до 57,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 40,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 58,2 мг (48 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[2-(метилсульфаніл)етил]-аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 522,2, R_T = 2,50 хв. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,67 (dd, 1H, J = 1,6, 4,4 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,68-7,61(m, 2H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,98 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,71 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,53 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,03 (s, 3H).

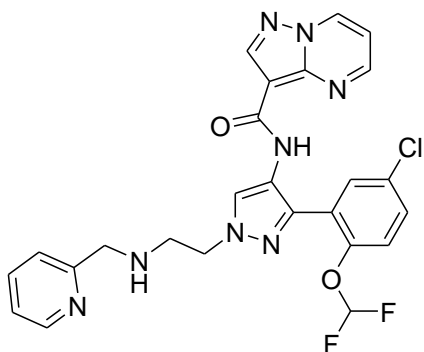
Приклад 313



25 N-[1-[2-(бензиламіно)етил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу синтезу N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[2-(метилсульфаніл)етил]аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, названу сполуку одержали з N-[1-(2-брометил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду і бенілметанаміну. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 538,2, R_T = 2,70 хв. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,84 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,67 (dd, 1H, J = 1,6, 4,4 Hz), 8,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,32-7,19 (m, 6H), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,73 (s, 2H), 2,93 (t, 2H, J = 6,4 Hz).

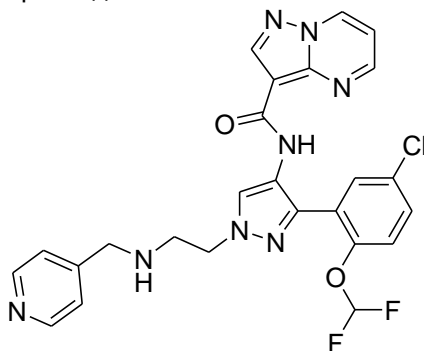
Приклад 314



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[(піридин-2-ілметил)аміно]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу синтезу N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[2-(метилсульфаніл)етил]аміно]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, названу сполуку одержали з N-[1-(2-брометил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду і піридин-2-ілметанаміну. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 539,2$, $R_T = 2,53$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,8$ Hz), 8,68 (dd, 1H, $J = 1,6, 4,0$ Hz), 8,67 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 8,37 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,6$ Hz), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,46-7,06 (m, 5H), 4,27 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,83 (s, 2H), 2,98 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz).

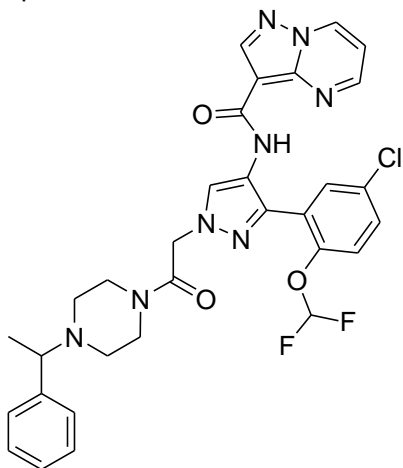
Приклад 315



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[(піридин-4-ілметил)аміно]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу синтезу N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[2-(метилсульфаніл)етил]аміно]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, названу сполуку одержали з N-[1-(2-брометил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду і піридин-4-ілметанаміну. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 539,1$, $R_T = 1,45$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,8$ Hz), 8,68 (dd, 1H, $J = 1,6, 4,4$ Hz), 8,45 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 8,38 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,07 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 4,26 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,76 (s, 2H), 2,93 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz).

Приклад 316



25

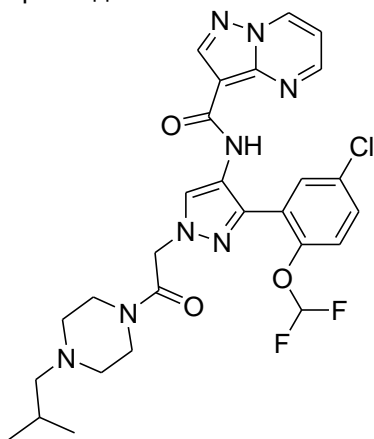
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(1-фенілетил)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину трет-бутил-піперазин-1-карбоксилату (1,00 г, 5,37 ммоль) і 1-фенілетан-1-ону (774 мг, 6,44 ммоль) в метанолі (30 мл) додавали NaBH_3CN (511 мг, 8,13 ммоль). Одержаний розчин струшували при 50°C протягом ночі. Додавали воду (50 мл). Метанол видаляли під вакуумом. Залишений розчин екстрагували за допомогою етилацетату (×2). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (1:1). Це призводило до утворення 750 мг (48 %) трет-бутил-4-(1-фенілетил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 20) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291,1$, $R_T = 1,14$ хв.

Розчин трет-бутил-4-(1-фенілетил)піперазин-1-карбоксилату (750 мг, 2,58 ммоль) і насичений розчин солянокислого діоксану (20 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і сушили. Це призводило до утворення 320 мг (55 %) 1-(1-фенілетил)піперазину гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (100 мг) в DMF (4 мл) додавали 1-(1-фенілетил)піперазину гідрохлорид (47 мг, 0,21 ммоль), DIEA (67 мг, 0,52 ммоль), HATU (79,2 мг, 0,21 ммоль). Одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH_4HCO_3 і MeCN (від 40,0 до 65,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 40,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 31,3 мг (28 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(1-фенілетил)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 21) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 635,0$, $R_T = 1,56$ хв. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,2$ Hz), 8,67 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 8,28 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,53 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,35-7,26 (m, 6H), 7,07 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,19 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 5H), 2,49-2,33 (m, 4H), 1,31 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz).

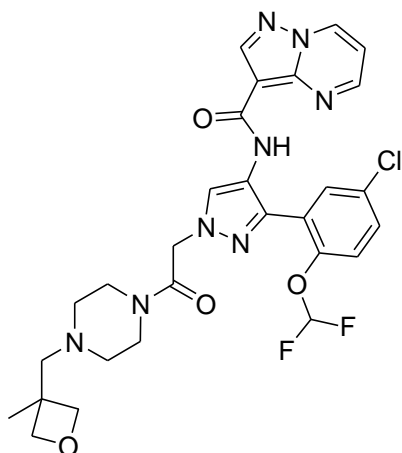
Приклад 317



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-метилпропіл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний такому ж для N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(1-фенілетил)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, названу сполуку одержали з {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти і 1-(2-метилпропіл)піперазину. LCMS (Спосіб 25) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 587,1$, $R_T = 1,80$ хв. ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, $J = 1,8, 6,9$ Hz), 8,68 (dd, 1H, $J = 1,5, 3,9$ Hz), 8,67 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 3,0, 8,7$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,2, 7,2$ Hz), 7,02 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,23 (s, 2H), 3,57-3,42 (m, 4H), 2,40-2,21 (m, 4H), 2,05 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,81-1,76 (m, 1H), 0,86 (d, 6H, $J = 6,3$ Hz).

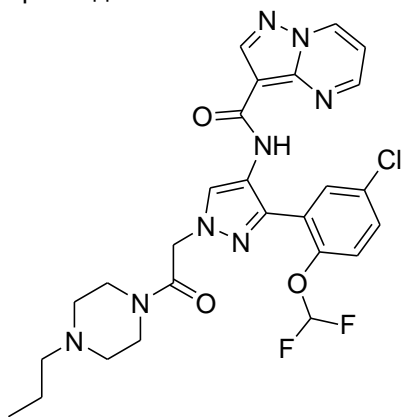
Приклад 318



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину 3-метилоксетан-3-карбальдегіду (17,2 мг, 0,17 ммоль) і N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(піперазин-1-іл)етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (70 мг, 0,13 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали NaBH_3CN (12,5 мг, 0,20 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакцію гасили додаванням 5 мл води. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад розчиняли в етилацетаті (30 мл), промивали насиченим сольовим розчином, сушили і концентрували. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH_4HCO_3 і MeCN (від 55,0 до 65,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 55,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 39,8 мг (49 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. LCMS (Спосіб 25) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 615,2$, $R_T = 0,93$ хв. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : (ppm) 9,92 (s, 1H), 9,36-9,27 (m, 1H), 8,91-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,73-7,46 (m, 3H), 7,37-7,06 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,52-4,20 (m, 4H), 3,60-3,11 (m, 6H), 2,43-2,20 (m, 4H), 1,46 (s, 3H).

Приклад 319

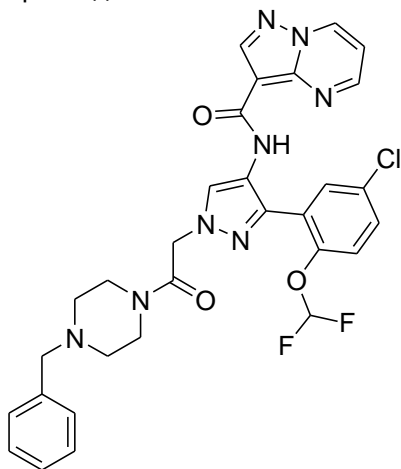


N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(4-пропілпіперазин-1-іл)етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину 1-пропілпіперазину дигідроброміду (60,4 мг, 0,21 ммоль) і {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (100 мг) в DMF (2 мл) додавали DIEA (112 мг, 0,866 ммоль), HATU (79,2 мг, 0,21 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH_4HCO_3 і MeCN (від 50,0 до 61,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 50,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 69,1 мг (70 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(4-пропілпіперазин-1-іл)етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 573,2$, $R_T = 2,86$ хв. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,8$ Hz), 8,68 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,6$ Hz), 8,67 (s, 1H),

8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,48 (t, 4H, J = 6,0 Hz), 2,40-2,34 (m, 4H), 2,24 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,48-1,41 (m, 2H), 0,85 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Приклад 320



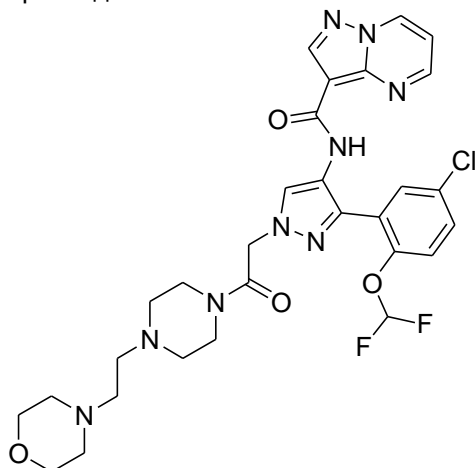
5

N-[1-[2-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину 2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]оцтової кислоти (100 мг, 0,17 ммоль) в DMF (4 мл) і 1-бензилпіперазині (33,6 мг, 0,19 ммоль) додавали DIEA (44,8 мг, 0,35 ммоль), HATU (79,2 мг, 0,21 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH₄HCO₃ і MeCN (від 37,0 % MeCN до 50,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 37,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 53,8 мг (50 %) N-[1-[2-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 21) [M+H]⁺ = 621,0, R_T = 1,53 хв. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,65-7,24 (m, 6H), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 6H), 2,49-2,33 (m, 4H).

20

Приклад 321



25

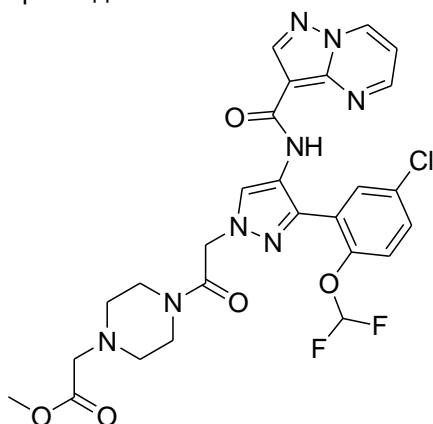
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(морфолін-4-іл)етил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (100 мг) і 4-[2-(піперазин-1-іл)етил]морфоліну (41 мг, 0,21 ммоль) в DMF (5 мл) додавали DIEA (45 мг, 0,35 ммоль), HATU (79 мг, 0,21 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в

30

наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH_4HCO_3 і MeCN (від 37,0 % MeCN до 52,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 37,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 62,0 мг (56 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(морфолін-4-іл)етил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 644,2$, $R_T = 2,34$ хв. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,2$ Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,4, 6,8$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J = 73,6$ Hz), 5,23 (s, 2H), 3,54 (t, 4H, $J = 4,4$ Hz), 3,50-3,46 (m, 4H), 2,49-2,39 (m, 12H).

Приклад 322



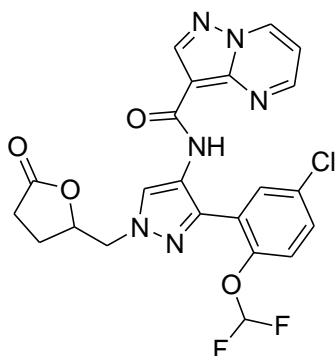
Метил-2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-іл]ацетат

До розчину трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (5 г, 26,85 ммоль) в DMF (50 мл) додавали Cs_2CO_3 (11 г, 33,76 ммоль) і метил-2-бромацетат (3,4 г, 22,2 ммоль). Одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом 6 г. Додавали воду (50 мл) і DCM (100 мл). Фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM (100 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 7,1 г (неочищеного) трет-бутил-4-(2-метокси-2-оксоетил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 27) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259,2$, $R_T = 1,08$ хв.

Розчин трет-бутил-4-(2-метокси-2-оксоетил)піперазин-1-карбоксилату (1,50 г, 5,81 ммоль) і насичений розчин солянокислого діоксану (20 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і сушили. Це призводило до утворення 950 мг (84 %) метил-2-(піперазин-1-іл)ацетату гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (100 мг) в DMF (2 мл) додавали метил-2-(піперазин-1-іл)ацетату гідрохлорид (41 мг, 0,21 ммоль), DIEA (67,2 мг, 0,52 ммоль), HATU (79,2 мг, 0,21 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 10 % MeOH в DCM. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH_4HCO_3 і MeCN (від 40,0 до 59,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 40,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 49,2 мг (47 %) метил-2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-іл]ацетату у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 603,2$, $R_T = 2,83$ хв. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,2$ Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,4, 7,2$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,24 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,52-3,48 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,67-2,51 (m, 4H).

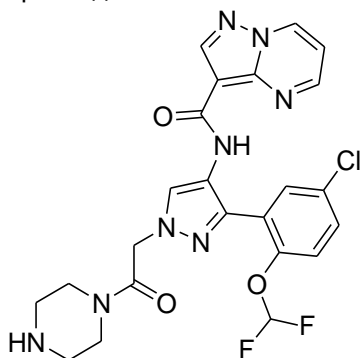
Приклад 323



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)піридин-3-іл]-1-[(5-оксооксолан-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Пробірку для мікрохвильового опромінення об'ємом 8 мл завантажували N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідом (150 мг, 0,37 ммоль), 5-(хлорметил)оксолан-2-оном (74,6 мг, 0,55 ммоль), Cs_2CO_3 (242 мг, 0,74 ммоль) в DMF (2 мл). 3 судини видаляли повітря під вакуумом і заповнювали азотом 3 рази. Остаточну реакційну суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120 °С протягом 30 хв. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою етилацетату. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 39,0 % до 53,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 39,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 35,8 мг (19 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)піридин-3-іл]-1-[(5-оксооксолан-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503,1$, $R_T = 1,65$ хв. ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,5, 6,9$ Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,2, 6,9$ Hz), 7,00 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,48 (d, 2H, $J = 5,1$ Hz), 2,46-2,23 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H).

Приклад 324



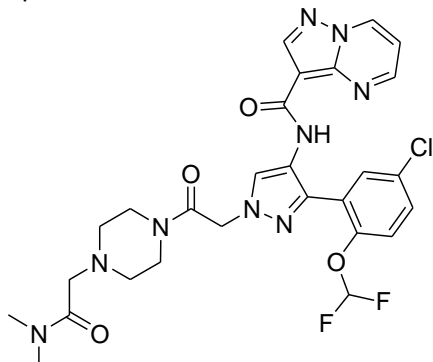
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(піперазин-1-іл)етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (200 мг) в DMF (5 мл) додавали трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (77,5 мг, 0,42 ммоль), DIEA (89,6 мг, 0,69 ммоль), HATU (158,3 мг, 0,42 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 3 % MeOH в DCM, одержуючи 279 мг трет-бутил-4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 22) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 631,4$, $R_T = 1,49$ хв.

Розчин трет-бутил-4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-карбоксилату (279 мг, 0,44 ммоль) і насичений розчин солянокислого діоксану (10 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Осад повторно розчиняли в метанолі і нейтралізували за допомогою DIEA. Нейтралізований розчин концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH_4HCO_3 і MeCN (від 35,0 % MeCN до 48,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв,

зниження до 35,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 95,6 мг (41 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(піперазин-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 531,2$, $R_T = 2,67$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,22 (s, 2H), 3,47-3,41 (m, 4H), 2,73-2,67 (m, 4H).

Приклад 325



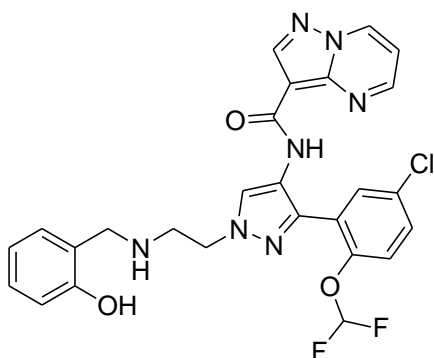
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(диметилкарбамоїл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (1 г, 5,37 ммоль) в DMF (15 мл) додавали CS_2CO_3 (3,5 г, 10,74 ммоль), 2-бром-N,N-диметилацетамід (1,80 г, 10,84 ммоль). Одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (40 мл) і EtOAc (100 мл). Фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 3 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 880 мг (60 %) трет-бутил-4-[(диметилкарбамоїл)метил] піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла. TLC: $R_f = 0,3$; дихлорметан/метанол = 1/10.

Розчин трет-бутил-4-[(диметилкарбамоїл)метил]піперазин-1-карбоксилату (880 мг, 3,24 ммоль) і насичений розчин солянокислого діоксану (20 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації. Це призводило до утворення 450 мг (67 %) N,N-диметил-2-(піперазин-1-іл)ацетаміду гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (100 мг) в DMF (4 мл) додавали N,N-диметил-2-(піперазин-1-іл)ацетаміду гідрохлорид (72 мг, 0,35 ммоль), DIEA (67,2 мг, 0,52 ммоль), HATU (79,2 мг, 0,21 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 27,0 % до 36,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 27,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 73,4 мг (64 %) солі мурашиної кислоти N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(диметилкарбамоїл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 616,3$, $R_T = 2,41$ хв. 1H NMR (400MHz, CD_3OD-d_4) δ : (ppm) 9,09 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,66-8,64 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,57 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 6,63 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 5,29 (s, 2H), 3,84-3,77 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,06-2,96 (m, 7H).

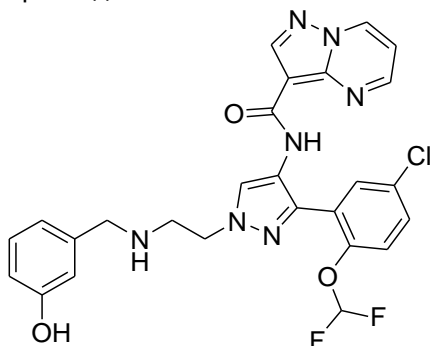
Приклад 326



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[2-гідроксифеніл)метил]аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

NaBH₃CN (112 мг, 1,78 ммоль) додавали порціями до розчину 2-гідроксибензальдегіду (55 мг, 0,45 ммоль) і N-[1-(2-аміноетил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (200 мг, 0,45 ммоль) в метанолі (10 мл). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакцію гасили додаванням 0,5 мл води. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад пропускати через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 3 % МЕОН в DCM. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH₄HCO₃ і MeCN (від 38,0 до 45,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 38,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 28,8 мг (12 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[2-гідроксифеніл)метил]аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 554,2, R_T = 2,79 хв. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,4, 8,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,09-7,04 (m, 2H), 7,06 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 6,73-6,69 (m, 2H), 4,29 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,82 (s, 2H), 2,98 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

Приклад 327

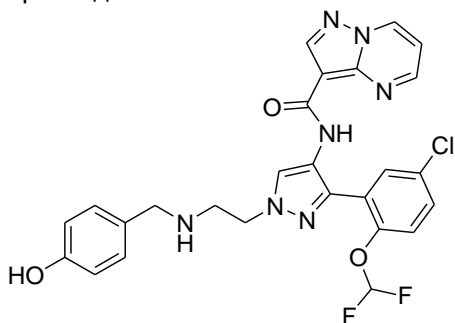


N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[3-гідроксифеніл)метил]аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

NaBH₃CN (28 мг, 0,45 ммоль) додавали до розчину N-[1-(2-аміноетил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (10 мл) і 3-гідроксибензальдегіду (55 мг, 0,45 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакцію гасили додаванням 0,2 мл води. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад пропускати через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 2,5 % MeOH в DCM. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 32,0 до 36,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 32,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 25,7 мг (19 %) солі мурашиної кислоти N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[3-гідроксифеніл)-метил]аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідформіату у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 554,2, R_T = 1,58 хв. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,37 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,05 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 7,10-7,06

(m, 1H), 6,74-6,72 (m, 2H), 6,60 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,66 (s, 2H), 2,94 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

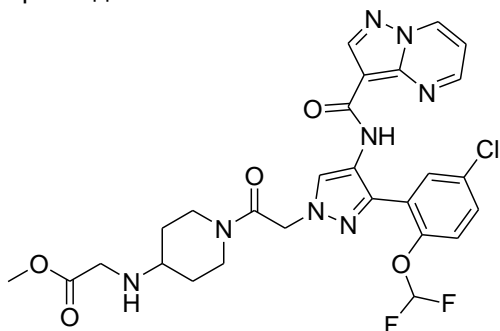
Приклад 328



5 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[4-гідроксифеніл)метил]аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Розчин 4-гідроксибензальдегіду (55 мг, 0,45 ммоль) і N-[1-(2-аміноетил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,22 ммоль) в THF (10 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 2 г і потім додавали
10 NaBH₃CN (28 мг, 0,45 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакцію гасили додаванням 0,1 мл води. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 3 % MeOH в DCM. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 %
15 FA і MeCN (від 34,0 % MeCN до 38,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 34,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 31,4 мг (23 %) солі мурашиної кислоти N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[4-гідроксифеніл)метил]аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком.
20 LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 554,2, R_T = 1,58 хв. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 6,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,63 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

25 Приклад 329



Метил-2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]ацетатформіат

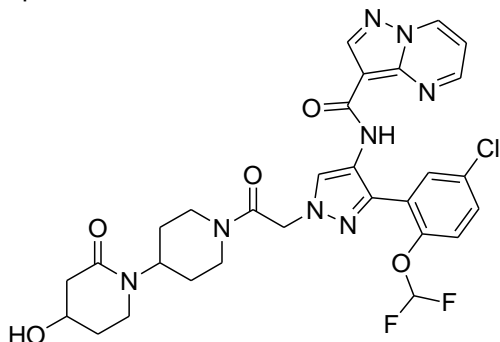
До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (500 мг) в DMF (10 мл) додавали трет-бутил-N-(піперидин-4-іл)карбамат (208 мг, 1,04 ммоль), DIEA (224 мг, 1,73 ммоль), HATU (395,9 мг, 1,04 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (50 мл). Осади збирали шляхом фільтрації і сушили. Це призводило до утворення 600 мг трет-бутил-N-[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]карбамату у вигляді жовтої неочищеної твердої речовини.
35 LCMS (Спосіб 25) [M+H]⁺ = 645,1, R_T = 1,02 хв.

Розчин неочищеного продукту з попереднього етапу (600 мг) і насичений розчин солянокислого діоксану (15 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержаний розчин розводили 100 мл метанолу і нейтралізували насиченим водним Na₂CO₃ і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 30 % MeOH в DCM. Збирання відповідних фракцій і випаровування розчинника

давали N-[1-[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід (520 мг) у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 545,1$, $R_T = 0,62$ хв.

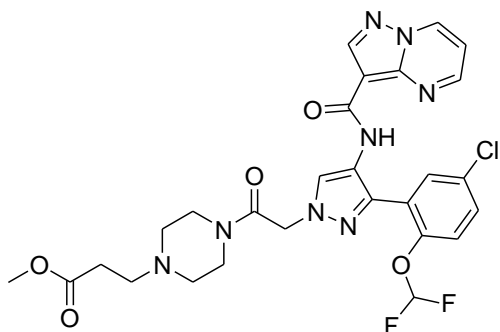
Метил-2-бромацетат (30,74 мг, 0,20 ммоль) додавали до суміші N-[1-[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,18 ммоль) в DMF (5 мл) і калію карбонату (38,1 мг, 0,28 ммоль). Одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали додаткову кількість метил-2-бромацетату (30,74 мг, 0,20 ммоль), і одержаний розчин струшували при 60 °C протягом 2 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 25,0 % MeCN до 32,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 25,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 68,9 мг (57 %) солі мурашиної кислоти метил-2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]-ацетату у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 24) $[M+H]^+ = 617,2$, $R_T = 1,53$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 dd, 1H, $J = 1,6, 7,2$ Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,0, 6,8$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,23-5,20 (m, 2H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 2H).

Приклад 330



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(5-гідрокси-2-оксопіперидин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідформіат (71 мг, 0,55 ммоль) додавали до розчину N-[1-[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,18 ммоль) і (5-оксооксолан-2-іл)метилтрифторметансульфонату (69 мг, 0,28 ммоль) в CH_3CN (30 мл). Одержаний розчин струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 38,0 % до 46,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 38,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 41,6 мг (33 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(5-гідрокси-2-оксопіперидин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 643,2$, $R_T = 1,49$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,8$ Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 4,4, 7,2$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,26-5,24 (m, 2H), 4,89 (br, 1H), 4,59-4,45 (m, 2H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,25-2,97 (m, 3H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,46-2,21 (m, 2H), 1,86-1,65 (m, 3H), 1,57-1,50 (m, 3H).

Приклад 331



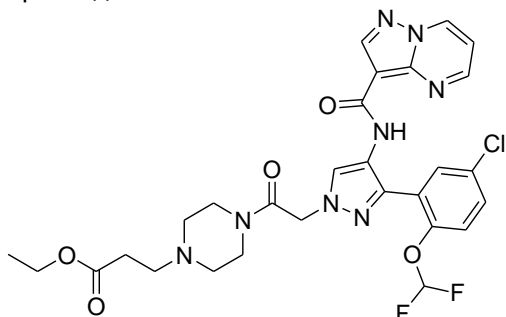
Метил-3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]пропаноат

До розчину трет-бутил-піперазин-1-карбоксилату (1 г, 5,37 ммоль) в DMF (20 мл) додавали Cs_2CO_3 (589 мг, 1,81 ммоль) і метил-3-бромпропаноат (744 мг, 4,46 ммоль). Одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (50 мл) і EtOAc (50 мл). Фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 3,5 % MeOH в DCM. Збирання відповідних фракцій і випаровування розчинника давало трет-бутил-4-(3-метокси-3-оксопропіл)піперазин-1-карбоксилат (895 мг, 74 %) у вигляді жовтого масла. TLC: $R_f = 0,3$; етилацетат/петролейний ефір = 1/2.

Розчин трет-бутил-4-(3-метокси-3-оксопропіл)піперазин-1-карбоксилату (895 мг, 3,29 ммоль) і насчений розчин солянокислого діоксану (15 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації. Це призводило до утворення 710 мг метил-3-(піперазин-1-іл)пропаноату гідрохлориду у вигляді білої неочищеної твердої речовини.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (100 мг) в DMF (5 мл) додавали метил-3-(піперазин-1-іл)пропаноатгідрохлорид (44 мг, 0,21 ммоль), DIEA (90 мг, 0,70 ммоль), HATU (79,2 мг, 0,21 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 4 г і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 40,0 до 51,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 40,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 56,1 мг (49 %) солі мурашиної кислоти метил-3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]пропаноата у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 25) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 617,1$, $R_T = 1,51$ хв. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,2$ Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,4, 6,8$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,23 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,49-3,41 (m, 4H), 2,59 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,51 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,39-2,33 (m, 4H).

Приклад 332

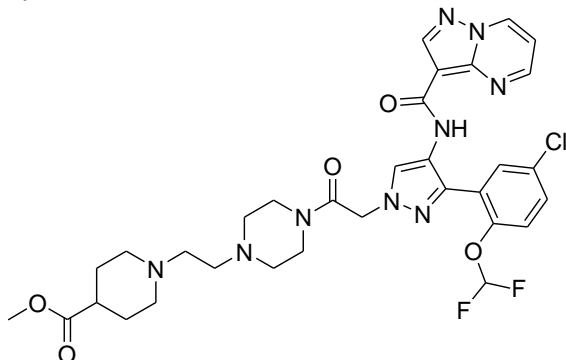


3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]пропаноат

Використовуючи способи синтезу, аналогічні способам одержання метил-3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]пропаноату, названу сполуку одержали з етил-3-бромпропаноату. LCMS (Спосіб 28) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 631,2$, $R_T = 0,89$ хв. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,45 (d, 1H, J

= 9,0 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 72,9 Hz), 5,23 (s, 2H), 4,03 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,59-3,47 (m, 4H), 2,61-2,59 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 6H), 1,16 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Приклад 333



Метил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]етил]піперидин-4-карбоксилат

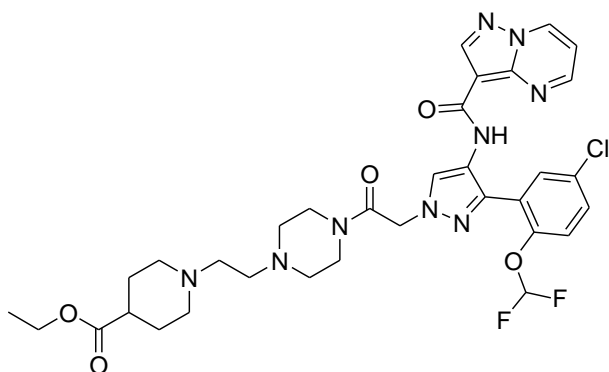
До перемішаного розчину трет-бутил-4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-карбоксилату (1,5 г, 6,51 ммоль) і DIEA (2,5 г, 19,34 ммоль) в DCM (50 мл) по краплях додавали MsCl (817 мг, 7,13 ммоль) при 0 °С. Одержаний розчин струшували протягом 1 г при кімнатній температурі. Додавали воду (100 мл). Фази відділяли. Водну фазу екстрагували дихлорметаном і органічні шари об'єднували. Органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 1,8 г (неочищеного) трет-бутил-4-[2-(метансульфонілокси)етил]піперазин-1-карбоксилату у вигляді світло-жовтого масла.

До розчину трет-бутил-4-[2-(метансульфонілокси)етил]піперазин-1-карбоксилату (431 мг, 1,39 ммоль) в DMF (5 мл) додавали метилпіперидин-4-карбоксилат (300 мг, 2,095 ммоль) і DIEA (361 мг, 2,79 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 3 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 285 мг (57 %) трет-бутил-4-[2-[4-(метоксикарбоніл)піперидин-1-іл]етил]піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 356,2$, $R_T = 0,99$ хв.

Розчин трет-бутил-4-[2-[4-(метоксикарбоніл)піперидин-1-іл]етил]піперазин-1-карбоксилату (285 мг, 0,80 ммоль) і насичений розчин солянокислого діоксану (15 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 205 мг (88 %) метил-1-[2-(піперазин-1-іл)етил]піперидин-4-карбоксилату гідрохлориду у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 256,2$, $R_T = 0,44$ хв.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (150 мг, 0,32 ммоль) в DMF (10 мл) додавали метил-1-[2-(піперазин-1-іл)етил]піперидин-4-карбоксилату гідрохлорид (190 мг, 0,65 ммоль), DIEA (126 мг, 0,97 ммоль), HATU (148 мг, 0,39 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 4 % MeOH в DCM. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 22,0 до 31,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 22,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 96,5 мг (40 %) солі мурашиної кислоти метил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]етил]піперидин-4-карбоксилату у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 24) $[M+H]^+ = 700,2$, $R_T = 2,21$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,49-3,46 (m, 4H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 6H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H).

Приклад 334



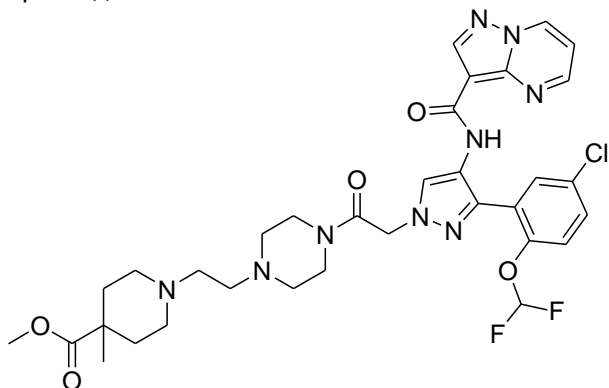
Етил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-іл]етил]піперидин-4-карбоксилат

До розчину трет-бутил-4-[2-(метансульфонілокси)етил]піперазин-1-карбоксилату (392 мг, 1,27 ммоль) в DMF (5 мл) додавали DIEA (329 мг, 2,55 ммоль) і етилпіперидин-4-карбоксилат (300 мг, 1,91 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 5 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 310 мг (66 %) трет-бутил-4-[2-[4-(етоксикарбоніл)піперидин-1-іл]етил]піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 370,3$, $R_T = 0,50$ хв.

Суміш трет-бутил-4-[2-[4-(етоксикарбоніл)піперидин-1-іл]етил]піперазин-1-карбоксилату (310 мг, 0,84 ммоль) і насичений розчин солянокислого діоксану (15 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 220 мг (86 %) етил-1-[2-(піперазин-1-іл)етил]піперидин-4-карбоксилату гідрохлориду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 270,3$, $R_T = 0,89$ хв.

До розчину 2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а] піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]оцтової кислоти (150 мг, 0,32 ммоль) в DMF (10 мл) додавали етил-1-[2-(піперазин-1-іл)етил]піперидин-4-карбоксилату гідрохлорид (199 мг, 0,65 ммоль), DIEA (126 мг, 0,97 ммоль), HATU (148 мг, 0,39 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 3 % MeOH в DCM. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 18,0 % MeCN до 27,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 18,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 66,1 мг (27 %) солі мурашиної кислоти етил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-іл]етил]піперидин-4-карбоксилату. LCMS (Спосіб 24) $[M+H]^+ = 714,2$, $R_T = 2,42$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,8$ Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 4,4, 6,8$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,23 (m, 2H), 4,03 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,50-3,47 (m, 4H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 6H), 2,47-2,26 (m, 3H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Приклад 335

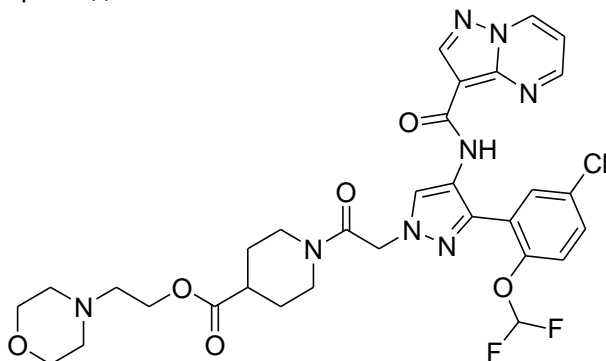


Метил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил]піперазин-1-іл]етил]-4-метилпіперидин-4-карбоксилатформіат

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу одержання етил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилату, названу сполуку одержали з метил-4-метилпіперидин-4-карбоксилату гідрохлориду.

LCMS (Спосіб 24) $[M+H]^+ = 714,2$, $R_T = 1,94$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,8$ Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,65-7,62 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,4, 6,8$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 73,6$ Hz), 5,22 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,48-3,45 (m, 4H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 8H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,41-1,35 (m, 2H), 1,10 (s, 3H).

Приклад 336



2-(морфолін-4-іл)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат

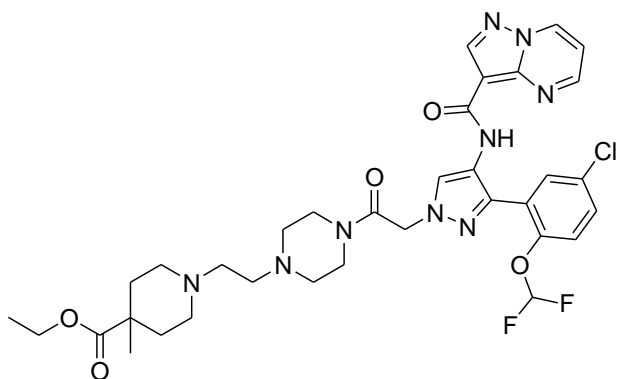
До розчину 1-[(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбонової кислоти (1,00 г, 4,36 ммоль) в DCM (15 мл) додавали 2-(морфолін-4-іл)етан-1-ол (858 мг, 6,54 ммоль), EDC.HCl (1,00 г, 5,22 ммоль), 4-диметиламінопіридин (53,3 мг, 0,44 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (30 мл) і DCM (50 мл). Фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою дихлорметану/етилацетату (2:3). Це призводило до утворення 1,4 г (неочищеного) 1-трет-бутил-4-[2-(морфолін-4-іл)етил]піперидин-1,4-дикарбоксилату у вигляді жовтого масла. TLC: $R_f = 0,3$; етилацетат.

Суміш 1-трет-бутил-4-[2-(морфолін-4-іл)етил]піперидин-1,4-дикарбоксилату (1,4 г, 4,09 ммоль) і насиченого розчину солянокислого діоксану (20 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 1,2 г (неочищеного) 2-(морфолін-4-іл)етил піперидин-4-карбоксилату гідрохлориду у вигляді жовтого масла.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (150 мг, 0,26 ммоль) в DMF (2 мл) додавали 2-(морфолін-4-іл)етилпіперидин-4-карбоксилату гідрохлорид (140 мг, 0,50 ммоль), DIEA (101 мг, 0,78 ммоль), HATU (119 мг, 0,31 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 10 % MeOH в DCM. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 31,0 % MeCN до 38,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 31,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 35,6 мг (20 %) солі мурашиної кислоти

2-(морфолін-4-іл)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 687,2$, $R_T = 0,86$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,2$ Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 4,4, 6,8$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,27-5,22 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 3H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 4H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,69-1,41 (m, 2H).

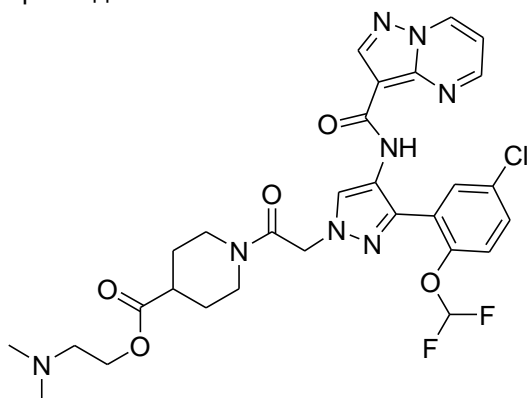
Приклад 337



Етил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]етил]-4-метилпіперидин-4-карбоксилатформіат

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу одержання етил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]етил]піперидин-4-карбоксилату, названу сполуку одержали з етил-4-метилпіперидин-4-карбоксилату гідрохлориду. LCMS (Спосіб 24) $[M+H]^+ = 728,2$, $R_T = 1,87$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,2, 6,8$ Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,4, 6,8$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,22 (s, 2H), 4,06 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 8H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,42-1,41 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,10 (s, 3H).

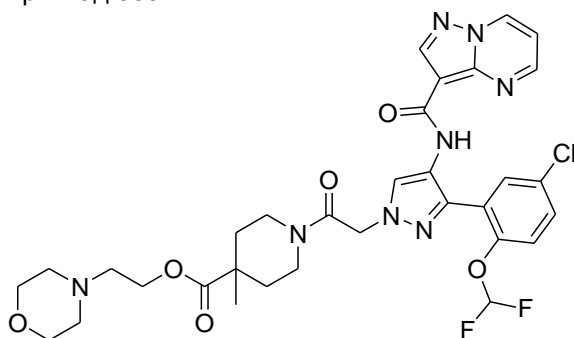
Приклад 338



2-(диметиламіно)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу одержання 2-(морфолін-4-іл)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилату, названу сполуку одержали з 2-(диметиламіно)етан-1-олу. LCMS (Спосіб 24) $[M+H]^+ = 645,2$, $R_T = 2,97$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,8$ Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,4, 7,2$ Hz), 7,21 (t, $J = 73,1$ Hz, 1H), 5,30-5,14 (m, 2H), 4,21-4,10 (m, 3H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,89-2,60 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,68-1,37 (m, 2H).

Приклад 339



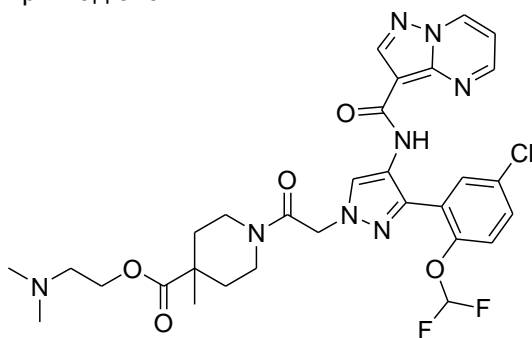
2-(морфолін-4-іл)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбоксилат

До розчину 1-[(трет-бутоксикарбоніл)-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (1,00 г, 4,11 ммоль) в DCM (10 мл) додавали 2-(морфолін-4-іл)етан-1-ол (1,08 г, 8,23 ммоль), HOBt (667 мг, 4,94 ммоль). Суміш струшували при кімнатній температурі протягом 2 г, потім додавали EDC.HCl (943 мг, 4,92 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і розводили 30 мл DCM. Одержану суміш промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 4 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 800 мг (55 %) 1-трет-бутил-4-[2-(морфолін-4-іл)етил]-4-метилпіперидин-1,4-дикарбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 357,2$, $R_T = 0,64$ хв.

Розчин 1-трет-бутил-4-[2-(морфолін-4-іл)етил]-4-метилпіперидин-1,4-дикарбоксилату (800 мг, 2,24 ммоль) і насичений розчин солянокислого діоксану (30 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 600 мг (неочищеного) 2-(морфолін-4-іл)етил-4-метилпіперидин-4-карбоксилату гідрохлориду у вигляді білої неочищеної твердої речовини. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 257,0$, $R_T = 0,86$ хв.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (100 мг) в DMF (3 мл) додавали 2-(морфолін-4-іл)етил-4-метилпіперидин-4-карбоксилату гідрохлорид (76,2 мг, 0,26 ммоль), DIEA (67,2 мг, 0,52 ммоль), HATU (79,2 мг, 0,21 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 34,0 до 38,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 34,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 43,0 мг (33 %) солі мурашиної кислоти 2-(морфолін-4-іл)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)-ацетил]-4-метилпіперидин-4-карбоксилату. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 701,2$, $R_T = 0,92$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,2$ Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 4,4, 6,8$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,23 (s, 2H), 4,21 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 4H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 4H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

Приклад 340



2-(диметиламіно)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)-ацетил]-4-метилпіперидин-4-карбоксилат

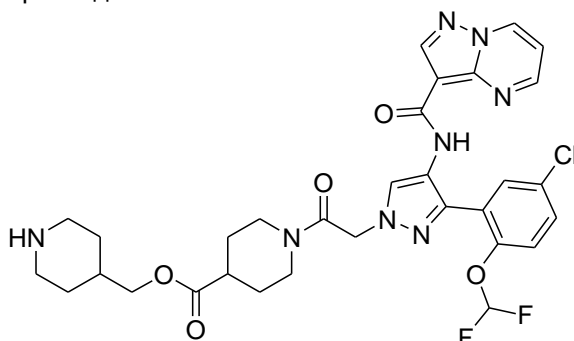
До розчину 1-[(трет-бутоксикарбоніл)-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (1 г, 4,11 ммоль) в DCM (10 мл) додавали 2-(диметиламіно)етан-1-ол (733 мг, 8,22 ммоль), HOBt (667 мг, 4,94 ммоль). Суміш струшували при кімнатній температурі протягом 2 г, потім додавали EDC.HCl (943 мг, 4,92 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і додавали воду (30 мл). Одержаний розчин екстрагували за допомогою DCM ($\times 2$) і органічні шари об'єднували. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 4 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 800 мг (62 %) 1-трет-бутил-4-[2-(диметиламіно)етил]-4-метилпіперидин-1,4-дикарбоксилату у вигляді жовтого масла. TLC: $R_f = 0,3$; дихлорметан/метанол=10/1.

Суміш 1-трет-бутил-4-[2-(диметиламіно)етил]-4-метилпіперидин-1,4-дикарбоксилату (800 мг, 2,54 ммоль) і насиченого розчину солянокислого діоксану (20 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до

утворення 340 мг (53 %) 2-(диметиламіно)етил-4-метилпіперидин-4-карбоксилату гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (100 мг) в DMF (3 мл) додавали 2-(диметиламіно)етил-4-метилпіперидин-4-карбоксилату гідрохлорид (87 мг, 0,35 ммоль), DIEA (67,2 мг, 0,52 ммоль), HATU (79,2 мг, 0,21 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 38,0 % MeCN до 42,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 38,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 49,7 мг (41 %) солі мурашиної кислоти 2-(диметиламіно)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбоксилату. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 659,2$, $R_T = 1,23$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, J = 1,2, 7,2 Hz), 8,68-8,64 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 4,16 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,48-2,47 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,16-1,95 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

Приклад 341

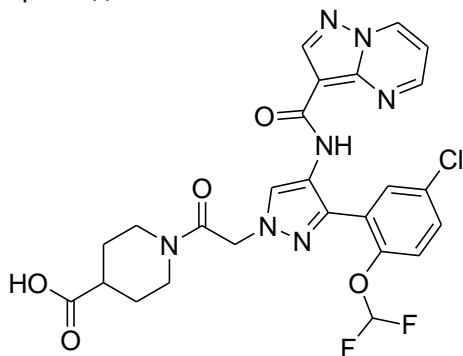


Піперидин-4-ілметил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат

До розчину 1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбонової кислоти (150 мг, 0,26 ммоль) в DMF (5 мл) додавали трет-бутил-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат (281 мг, 1,31 ммоль), 4-диметиламінопіридин (10 мг, 0,08 ммоль), HATU (120 мг, 0,32 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали DIEA (68 мг, 0,53 ммоль). Одержаний розчин струшували протягом ще 3 г при кімнатній температурі і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 3 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 150 мг (74 %) [1-[(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл]метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 771,2$, $R_T = 1,10$ хв.

Розчин [1-[(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл]метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилату (150 мг, 0,19 ммоль) і насичений розчин солянокислого діоксану (10 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Одержаний розчин розводили 10 мл метанолу. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 30,0 до 33,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 30,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 82,3 мг (59 %) солі мурашиної кислоти піперидин-4-ілметил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилату у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 671,3$, $R_T = 1,58$ хв. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,2, 6,9 Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,5, 7,2 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 73,5), 5,25-5,23 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 3H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,72-2,64 (m, 3H), 1,92-1,87 (m, 3H), 1,71-1,67 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,44-1,23 (m, 2H).

Приклад 342

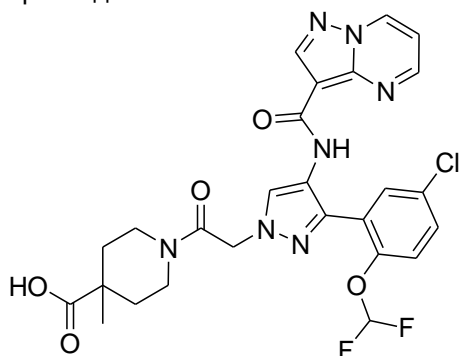


1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбонова кислота

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (500 мг, 1,08 ммоль) в DMF (5 мл) додавали метилпіперидин-4-карбоксилат (232,1 мг, 1,62 ммоль), DIEA (279,2 мг, 2,16 ммоль), HATU (493,5 мг, 1,30 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 3 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 500 мг (79 %) метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 588,1$, $R_T = 0,87$ хв.

K_2CO_3 (500 мг, 3,59 ммоль) в H_2O (5 мл) додавали до метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилату (500 мг, 0,85 ммоль) в метанолі (10 мл). Одержаний розчин струшували при 50 °C протягом ночі і закисловали за допомогою 1 н HCl до pH 2. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 30,0 % MeCN до 34,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 30,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 390 мг (80 %) 1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 574,1$, $R_T = 1,11$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 12,34 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,2$ Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,4, 6,8$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,29-5,19 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 1,86-1,85 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,43-1,41 (m, 2H).

Приклад 343



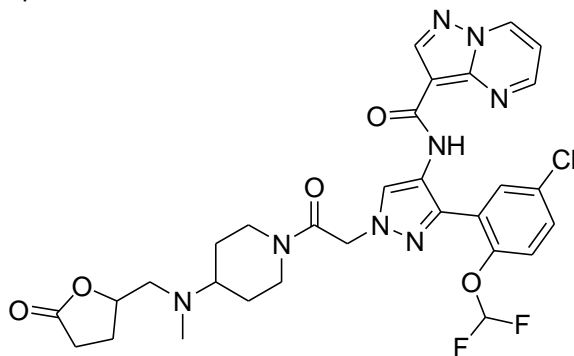
1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота

До розчину 2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а] піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]оцтової кислоти (500 мг, 1,08 ммоль) в DMF (4 мл) додавали метил-4-метилпіперидин-4-карбоксилат (275 мг, 1,75 ммоль), DIEA (419 мг, 3,24 ммоль), HATU (494 мг, 1,30 ммоль). Одержаний розчин струшували протягом 4 г при кімнатній температурі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 3 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 500 мг (77 %) метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-

іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+$ = 602,1, R_T = 0,92 хв.

До розчину метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбоксилату (500 мг, 0,83 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали розчин калію карбонату (700 мг, 5,06 ммоль) в воді (5 мл). Одержаний розчин струшували при 60 °С протягом ночі і закислювали за допомогою 1 н HCl до рН 2. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 30,0 % MeCN до 35,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 30,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 26,6 мг 1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+$ = 588,2, R_T = 2,79 хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 12,5 (br, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,28-5,18 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,46-1,30 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

Приклад 344

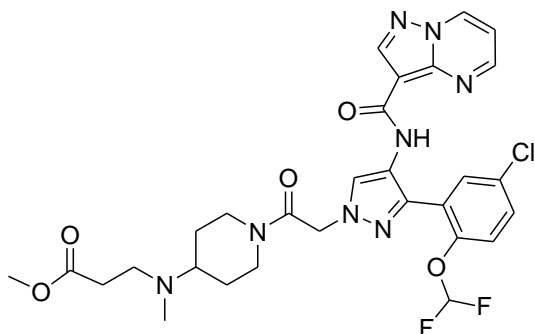


N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-[метил[(5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно]піперидин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До холодного розчину 5-(гідроксиметил)оксолан-2-ону (100 мг, 0,86 ммоль), DIEA (340 мг, 2,63 ммоль) в DCM (5mL) додавали Tf_2O (247 мг, 0,88 ммоль) при 0 °С. Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 3 г і гасили насиченим розчином Na_2CO_3 . Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном ($\times 3$) і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 180 мг (84 %) (5-оксооксолан-2-іл)метилтрифторметансульфонату у вигляді жовтого масла.

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-(метиламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,18 ммоль) в CH_3CN (5 мл) додавали DIEA (70 мг, 0,54 ммоль) і (5-оксооксолан-2-іл)метилтрифторметансульфонат (66,5 мг, 0,27 ммоль). Одержаний розчин струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 30,0 до 36,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 30,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 37 мг (31 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-[метил[(5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно]піперидин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 24) $[M+H]^+$ = 657,2, R_T = 1,68 хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,2, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24-5,17 (m, 2H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 4H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,48-1,44 (m, 1H), 1,29-1,21 (m, 1H).

Приклад 345



Метил-3-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл](метил)аміно]пропаноат

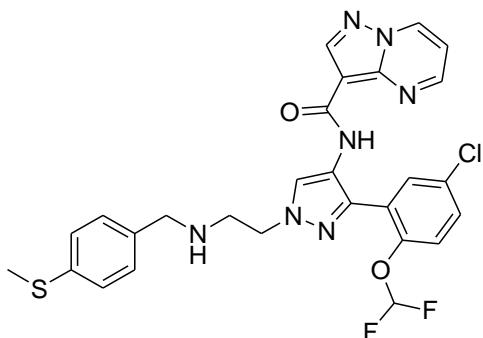
До розчину трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилату (1,00 г, 4,99 ммоль) в CH_3CN (20 мл) додавали калію карбонат (1,38 г, 9,99 ммоль) і метил-3-бромпропаноат (3,34 г, 20,00 ммоль). Одержаний розчин нагрівали із зворотним холодильником протягом 20 г і охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду (100 мл) і DCM (100 мл). Фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 4 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 300 мг (21 %) трет-бутил-4-[(3-метокси-3-оксопропіл)аміно]піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 20) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287,0$, $R_T = 1,06$ хв.

До розчину трет-бутил-4-[(3-метокси-3-оксопропіл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (300 мг, 1,05 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали поліформальдегід (HCHO)_n (90 мг, 3,00 ммоль). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 6 г, потім додавали NaBH_3CN (130 мг, 2,07 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і гасили водою (0,5 мл). Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 4 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 300 мг (неочищеного) трет-бутил-4-[(3-метокси-3-оксопропіл)(метил)аміно]піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 20) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301,0$, $R_T = 1,08$ хв.

Розчин трет-бутил-4-[(3-метокси-3-оксопропіл)(метил)аміно]піперидин-1-карбоксилату (300 мг, 1,00 ммоль) і насичений розчин солянокислого діоксану (10 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 300 мг (неочищеного) метил-3-[метил(піперидин-4-іл)аміно]пропаноата гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 201,0$, $R_T = 0,31$ хв.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти трифторацетату (100 мг, 0,17 ммоль) в DMF (3 мл) додавали метил-3-[метил(піперидин-4-іл)аміно]пропаноату гідрохлорид (62 мг, 0,26 ммоль), DIEA (67,2 мг, 0,52 ммоль), HATU (79,2 мг, 0,21 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (10:1). Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 37,0 до 43,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 37,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 45,2 мг (38 %) солі мурашиної кислоти метил-3-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл](метил)аміно]пропаноату у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 24) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 645,2$, $R_T = 1,64$ хв. ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, $J = 1,5, 6,9$ Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 4,5, 7,2$ Hz), 7,04 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,33-5,27 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,51-3,34 (m, 2H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,86-2,51 (m, 6H), 2,28-1,99 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H).

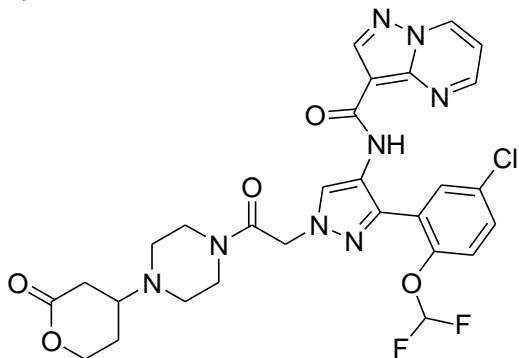
Приклад 346



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-([4-(метилсульфаніл)феніл]метил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідформіат

До розчину N-[1-(2-аміноетил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (130 мг, 0,29 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали 4-(метилсульфаніл)бензальдегід (66,3 мг, 0,44 ммоль). Суміш струшували протягом 2 г, потім додавали NaBH_3CN (27,5 мг, 0,44 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і гасили водою (1 мл). Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 30,0 до 37,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 30,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 39,6 мг (23 %) солі мурашиної кислоти N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-([4-(метилсульфаніл)феніл]метил)аміно]-етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 584,2$, $R_T = 2,23$ хв. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,2$ Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,59 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,31-7,27 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,07 (t, 1H, $J = 73,6$ Hz), 4,25 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,70 (s, 2H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

Приклад 347



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(2-оксооксан-4-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

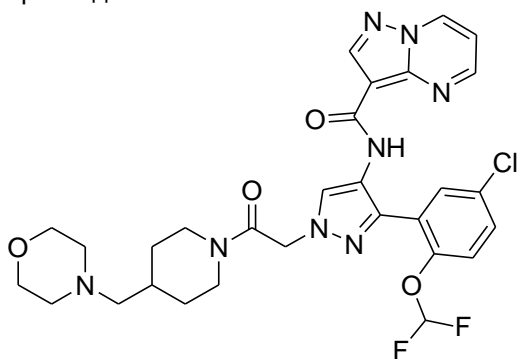
До розчину трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (500 мг, 2,68 ммоль) в MeOH (20 мл) додавали 5,6-дигідро-2H-піран-2-он (530 мг, 5,40 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 20 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 3 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 550 мг (72 %) трет-бутил-4-(2-оксооксан-4-іл)піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 28) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 285,0$, $R_T = 0,53$ хв.

Суміш трет-бутил-4-(2-оксооксан-4-іл)піперазин-1-карбоксилату (550 мг, 1,93 ммоль) і насичений розчин солянокислого діоксану (10 мл) струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації. Це призводило до утворення 335 мг (78 %) 4-(піперазин-1-іл)оксан-2-она гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти трифторацетату (100 мг, 0,17 ммоль) в DMF (3 мл) додавали 4-(піперазин-1-іл)оксан-2-она гідрохлорид (76 мг, 0,34 ммоль), DIEA (67,2 мг, 0,52 ммоль), HATU (79,2 мг, 0,21 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5

мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 35,0 до 39,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 35,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 14,5 мг (13 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(2-оксооксан-4-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 629,1$, $R_T = 1,44$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 2,0, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24 (s, 2H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,50-3,32 (m, 6H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,69-2,51 (m, 4H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,77-1,75 (m, 1H).

Приклад 348



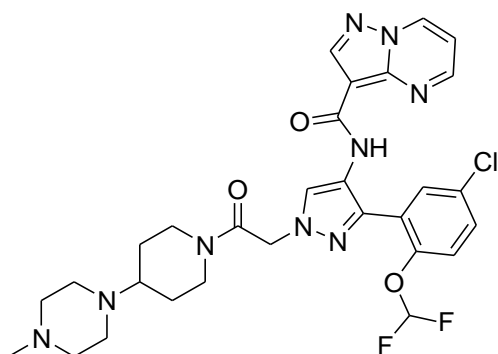
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(морфолін-4-ілметил)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину трет-бутил-4-формилпіперидин-1-карбоксилату (1,00 г, 4,69 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали морфолін (613 мг, 7,04 ммоль). Одержану суміш струшували протягом 6 г, потім додавали $NaBH_3CN$ (444 мг, 7,07 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і гасили H_2O (1 мл). Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 3 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 1,0 г (75 %) трет-бутил-4-(морфолін-4-ілметил)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 285,0$, $R_T = 0,59$ хв.

Розчин трет-бутил-4-(морфолін-4-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (1,0 г, 3,52 ммоль) і насичений розчин солянокислого діоксану (20 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Це призводило до утворення 660 мг (85 %) 4-(піперидин-4-ілметил)морфоліну гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 185,0$, $R_T = 0,30$ хв.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (150 мг, 0,26 ммоль) в DMF (2 мл) додавали 4-(піперидин-4-ілметил)морфоліну гідрохлорид (69 мг, 0,31 ммоль), DIEA (101,2 мг, 0,78 ммоль), HATU (119,2 мг, 0,31 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH_4HCO_3 і MeCN (від 25,0 % MeCN до 36,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 25,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 61 мг (37 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(морфолін-4-ілметил)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 629,2$, $R_T = 1,55$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,27-5,16 (m, 2H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,56 (t, 4H, J = 4,2 Hz), 3,17-3,06 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 4H), 2,13-2,12 (m, 2H), 1,90-1,71 (m, 3H), 1,20-1,08 (m, 1H), 0,97-0,95 (m, 1H).

Приклад 349



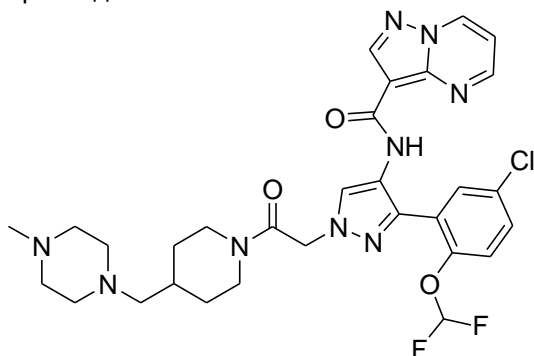
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (1,00 г, 5,02 ммоль) в MeOH (50 мл) додавали 1-метилпіперазин (1,0 г, 9,98 ммоль) і AcOH (0,1 мл, 1,75 ммоль). Реакцію струшували протягом 3 г і додавали NaBH₃CN (378 мг, 6,02 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 12 г. Потім реакцію гасили насиченим NH₄Cl (2 мл). Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 8 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 800 мг (39 %) трет-бутил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату у вигляді світло-жовтого масла. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 284,0, R_T = 0,97 хв.

Розчин трет-бутил-4-(4-метилпіперазин-1-іл)піперазин-1-карбоксилату (800 мг, 1,97 ммоль) і насичений розчин солянокислого діоксану (15 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і сушили. Це призводило до утворення 600 мг (83 %) 1-метил-4-(піперазин-1-іл)піперазину гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 184,0, R_T = 0,32 хв.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (200 мг, 0,35 ммоль) в DMF (4 мл) додавали 1-метил-4-(піперидин-4-іл)піперазину гідрохлорид (170 мг, 0,77 ммоль), DIEA (134,4 мг, 1,04 ммоль), HATU (160 мг, 0,42 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 25,0 до 34,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 25,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 74,3 мг (32 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду форміату у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 628,2, R_T = 2,20 хв. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,36-9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,25-5,21 (m, 2H), 4,36-4,29 (m, 1H), 3,98-3,79 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,69-2,51 (m, 1H), 2,49-2,32 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 1H).

Приклад 350



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

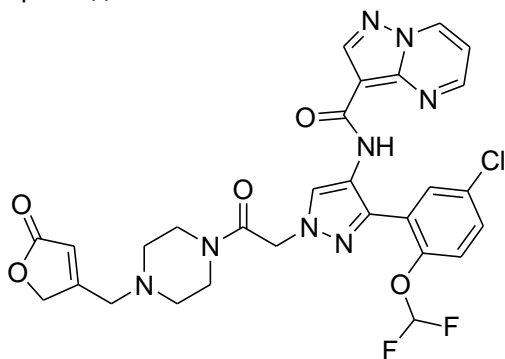
Розчин трет-бутил-4-формилпіперидин-1-карбоксилату (1 г, 4,69 ммоль) і 1-метилпіперазину (703 мг, 7,02 ммоль) в метанолі (10 мл) струшували протягом 6 г, потім додавали NaBH₃CN (444

мг, 7,07 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і гасили водою (1 мл). Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 5 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 1,1 г (79 %) трет-бутил-4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 298,0$, $R_T = 0,46$ хв.

Суміш трет-бутил-4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]піперидин-1-карбоксилату (1,1 г, 3,70 ммоль) і насиченого розчину солянокислого діоксану (20 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації. Це призводило до утворення 560 мг (65 %) 1-метил-4-(піперидин-4-ілметил)піперазингідрохлорида у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 198,0$, $R_T = 0,32$ хв.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксибеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (100 мг) в DMF (2 мл) додавали 1-метил-4-(піперидин-4-ілметил)піперазину гідрохлорид (49 мг, 0,21 ммоль), DIEA (67,2 мг, 0,52 ммоль), HATU (79,2 мг, 0,21 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH_4HCO_3 і MeCN (від 20,0 % MeCN до 30,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 20,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 52,7 мг (47 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)беніл]-1-(2-[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]піперидин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 24) $[M+H]^+ = 642,2$, $R_T = 1,55$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,26-5,16 (m, 2H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,49-2,23 (m, 8H), 2,16-2,12 (m, 5H), 1,83-1,71 (m, 3H), 1,10-1,07 (m, 1H), 0,97-0,88 (m, 1H).

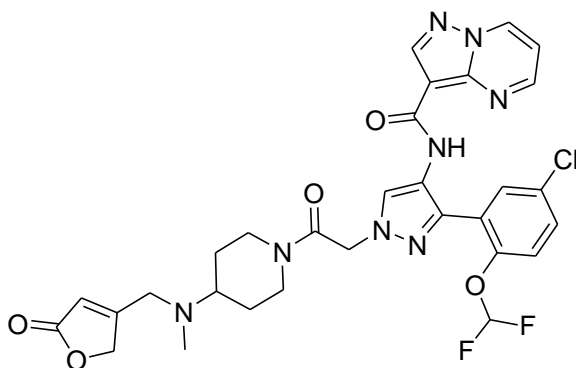
Приклад 351



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)беніл]-1-(2-оксо-2-[4-[(5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)метил]піперазин-1-іл]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)беніл]-1-(2-оксо-2-(піперазин-1-іл)етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,19 ммоль) в DMF (3 мл) додавали DIEA (48,8 мг, 0,38 ммоль), 4-(бромметил)-2,5-дигідрофуран-2-он (66,4 мг, 0,38 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 4 г і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 34,0 до 39,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 34,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 53,4 мг (45 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)беніл]-1-(2-оксо-2-[4-[(5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)метил]піперазин-1-іл]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 24) $[M+H]^+ = 627,1$, $R_T = 1,55$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,35 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,2, 7,0 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 6,12 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,51 (t, 4H, J = 5,4 Hz), 3,41 (s, 2H), 2,50-2,40 (m, 4H).

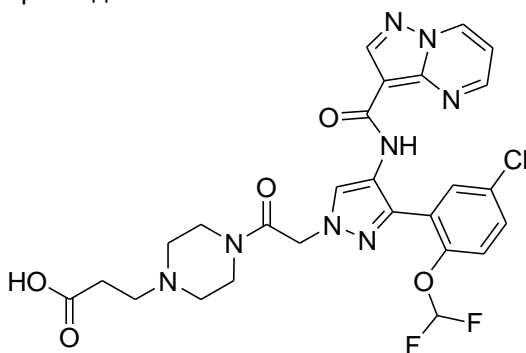
Приклад 352



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-[метил[(5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)метил]аміно]піперидин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

5 До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-(метиламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,18 ммоль) в DMF (4 мл) додавали DIEA (46 мг, 0,36 ммоль), 4-(бромметил)-2,5-дигідрофуран-2-он (63 мг, 0,36 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC
10 в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 40,0 до 48,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 40,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 15,5 мг (13 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-[метил[(5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)метил]аміно]піперидин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20)
15 $[M+H]^+ = 655,2$, $R_T = 1,91$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 7,2 Hz), 7,09 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 6,04 (s, 1H), 5,24-5,22 (m, 2H), 4,86 (d, 2H, J = 1,2 Hz), 4,39-3,37 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 1H), 1,40-1,29 (m, 1H).

Приклад 353



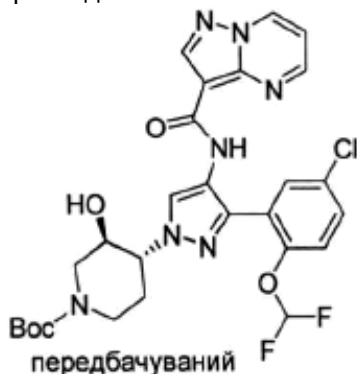
3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]пропанова кислота

25 До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (200 мг, 0,35 ммоль) в DMF (4 мл) додавали етил-3-(піперазин-1-іл)пропаноату гідрохлорид (90 мг, 0,40 ммоль), DIEA (179,25 мг, 1,39 ммоль), HATU (158,20 мг, 0,42 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 6 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 10 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 270 мг (неочищеного) етил-3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]пропаноату у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 631,2$, $R_T = 0,66$ хв.

35 До розчину етил-3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]пропаноату (270 мг, 0,43 ммоль) в етанолі (10 мл) додавали KOH (200 мг, 3,56 ммоль) і воду (4 мл). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 1 г і нейтралізували 1 н розчином HCl. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (Prep-HPLC-005): Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 %

FA і MeCN (від 27,0 до 35,0 % протягом 10 хв, до 95,0 % протягом 1 хв, підтримання 95,0 % протягом 1 хв, зниження до 27,0 % протягом 2 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 31,5 мг (11 %) солі мурашиної кислоти 3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)-ацетил]піперазин-1-іл]пропанової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 603,1$, $R_T = 0,81$ хв. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,4, 7,0$ Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,2, 7,0$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 73,6$ Hz), 5,24 (s, 1H), 3,50-3,47 (m, 4H), 2,57 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,49-2,39 (m, 6H).

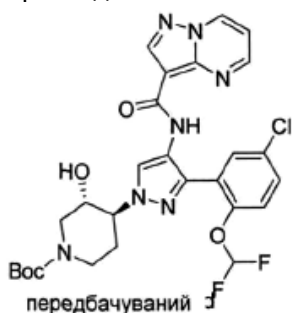
Приклад 354



Трет-бутил-(3R,4R)-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (600 мг, 1,482 ммоль) в 1,2-дихлоретані (15 мл) додавали $Yb(OTf)_3$ (300 мг, 0,484 ммоль), трет-бутил-7-окса-3-азабіцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилат (1,20 г, 6,02 ммоль). Одержану суміш струшували при 65 °C протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (4/1). Регіоізомерні/енантіомерні суміші (500 мг) відділяли шляхом препаративної хіральної HPLC в наступних умовах: колонка, Phenomenex Lux 5u Cellulose-4EAXIA Packed 250*21,2 мм, 5 мкм; рухома фаза, рухома фаза A: гексан, рухома фаза B: етанол; швидкість потоку: 20 мл/хв; Градієнт: від 35 B до 35 B протягом 28 хв; R_T 1:10; R_T 2:13; детектор, 254/220 нм. Одержували 30 мг продукту з Alpha (25 °C, гексан: EtOH = 60:40), утворюючи 31,3 мг (3,5 %) трет-бутил-(3R,4R)-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини. (Цей єдиний ізомер являє собою перший пік в хіральній HPLC із зазначеними вище умовами). LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 604,3$, $R_T = 2,08$ хв. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ : (ppm) 9,10 (dd, 1H, $J = 1,4, 6,9$ Hz), 8,69-8,66 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,21 (dd, 1H, $J = 4,2, 6,9$ Hz), 6,59 (t, 1H, $J = 73,7$ Hz), 4,37-4,03 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,52 (m, 9H).

Приклад 355

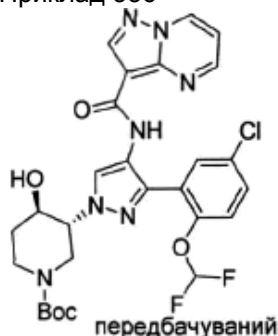


Трет-бутил-(3S,4S)-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

(Цей єдиний ізомер являє собою другий пік в хіральній HPLC із зазначеними вище умовами), утворюючи 30,5 мг (3,5 %) трет-бутил-(3S,4S)-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 604,3$, $R_T = 2,08$ хв. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ : (ppm) 9,10 (dd, 1H, $J = 1,2, 6,9$ Hz), 8,69-8,66 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, $J =$

8,4 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,59 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,37-4,03 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,52 (m, 9H).

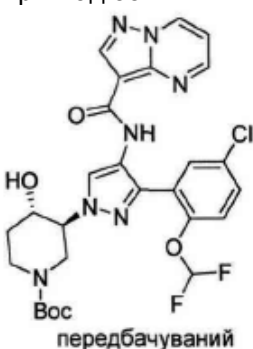
Приклад 356



5 Трет-бутил-(3R,4R)-3-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

(Цей єдиний ізомер являє собою третій пік в хіральній HPLC із зазначеними вище умовами), утворюючи 24,8 мг (2,8 %) трет-бутил-(3R,4R)-3-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату у вигляді
10 твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 604,3$, $R_T = 2,08$ хв. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ : (ppm) 9,10 (dd, 1H, J = 1,2, 6,9 Hz), 8,69-8,65 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,83 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,53 (m, 9H).

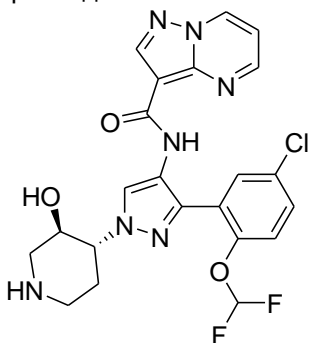
Приклад 357



15 Трет-бутил-(3S,4S)-3-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат

(Цей єдиний ізомер являє собою четвертий пік в хіральній HPLC із зазначеними вище умовами), утворюючи 24,9 мг (2,8 %) трет-бутил-(3S, 4S)-3-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату у
20 вигляді твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 604,3$, $R_T = 2,08$ хв. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ : (ppm) 9,10 (dd, 1H, J = 1,2, 6,9 Hz), 8,69-8,65 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,42-7,39 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,58 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,15-2,14 (m, 2H),
25 1,53 (m, 9H).

Приклад 358

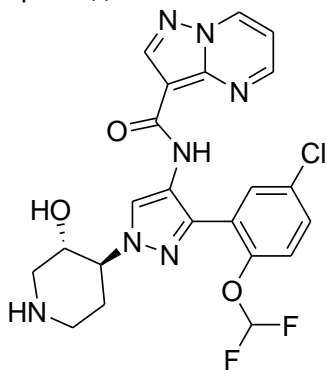


N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R,4R)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід (передбачуваний)

Суміш першого піку з хірального розділення прикладу 357 (20 мг, 0,033 ммоль) і насиченого розчину солянокислого діоксану (4 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 2 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 18 мг (100 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R,4R)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-1H-піразол-4-

іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду гідрохлориду (передбачуваного) у вигляді твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 504,2$, $R_T = 1,38$ хв. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ : (ppm) 9,10 (dd, 1H, $J = 1,5, 6,9$ Hz), 8,67-8,65 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,56 (dd, 1H, $J = 2,5, 8,8$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,21 (dd, 1H, $J = 4,4, 7,1$ Hz), 6,85 (t, 1H, $J = 73,4$ Hz), 4,45-4,43 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,77-3,50 (m, 4H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H).

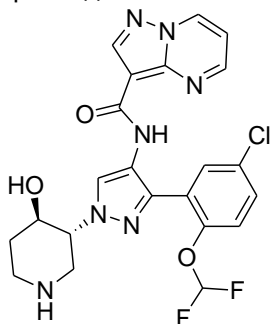
Приклад 359



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S,4S)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід (передбачуваний)

Суміш другого піку з хірального розділення прикладу 357 (приклад 358) і насиченого розчину солянокислого діоксану (4 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 2 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 20 мг (86 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S,4S)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду гідрохлориду (передбачуваного) у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 504,2$, $R_T = 1,71$ хв. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ : (ppm) 9,10 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 8,66-8,64 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,21 (dd, 1H, $J = 4,1, 6,9$ Hz), 6,60 (t, 1H, $J = 73,4$ Hz), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,77-3,50 (m, 4H), 2,31-2,26 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H).

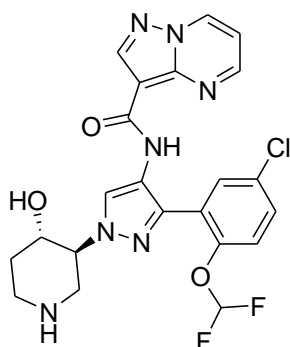
Приклад 360



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R,4R)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід (передбачувано абсолютний)

Суміш третього піку з хірального розділення прикладу 357 (приклад 359) (20 мг, 0,033 ммоль) і насиченого розчину солянокислого діоксану струшували при кімнатній температурі протягом 2 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 11,3 мг (63 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R,4R)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду гідрохлориду у вигляді твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 504,2$, $R_T = 1,38$ хв. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ : (ppm) 9,12 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 8,73-8,66 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,57 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,7$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 7,23 (dd, 1H, $J = 4,4, 7,1$ Hz), 6,62 (t, 1H, $J = 73,4$ Hz), 4,46-4,4,28 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,72-2,24 (m, 2H).

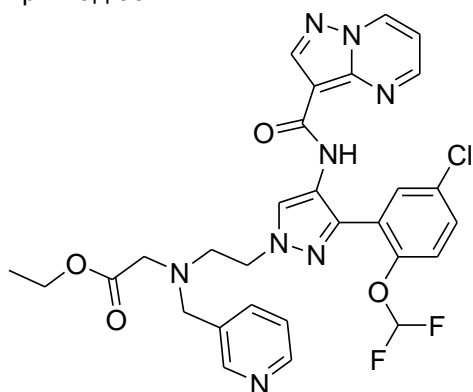
Приклад 361



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S,4S)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Суміш четвертого піку з прикладу 357 (приклад 360) (26 мг) і насиченого розчину солянокислого діоксану (4 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 2 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 22,4 мг (96 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S,4S)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду гідрохлориду у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 504,2$, $R_T = 1,73$ хв. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ : (ppm) 9,08 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 8,64-8,63 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,53 (dd, 1H, $J = 2,1, 9,0$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,19 (dd, 1H, $J = 4,8, 6,3$ Hz), 6,58 (t, 1H, $J = 73,5$ Hz), 4,39-4,4,27 (m, 2H), 3,74-3,40 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,44-2,43 (m, 2H).

Приклад 362



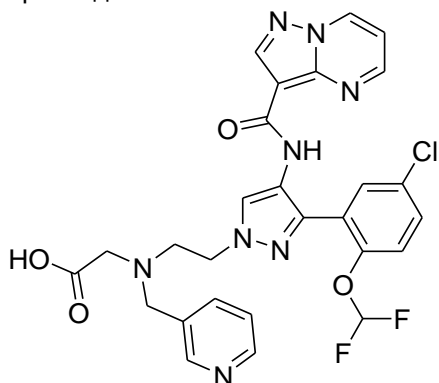
Етил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)(піридин-3-ілметил)аміно]ацетат

До розчину N-[1-(2-брометил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (510 мг, 1,00 ммоль) в EtOH (30 мл) додавали триетиламін (1,01 г, 9,98 ммоль) і етил-2-аміноацетату гідрохлорид (681 мг, 4,88 ммоль). Одержаний розчин струшували при 80 °C протягом 24 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 3 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 420 мг (79 %) етил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)аміно]ацетату у вигляді світло-жовтого масла. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 534,0$, $R_T = 1,18$ хв.

До розчину етил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)аміно]ацетату (420 мг, 0,79 ммоль) в EtOH (30 мл) додавали AcOH (0,1 мл, 1,75 ммоль), піридин-3-карбальдегід (126 мг, 1,18 ммоль). Суміш струшували при кімнатній температурі протягом 3 г і додавали $NaBH_3CN$ (99 мг, 1,58 ммоль). Одержаний розчин струшували при 60 °C протягом 12 г. Тверду речовину відфільтровували. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 3 % MeOH в DCM. Неочищений продукт (100 мг) очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-2): колонка, C_{18} силікагель; рухома фаза, $CH_3CN:H_2O = 5:95$ із збільшенням до $CH_3CN:H_2O = 24:40$ протягом 12 хв; детектор, УФ 254 нм. Одержували 26 мг продукту. Це призводило до утворення 25,6 мг (5 %) етил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-етил)(піридин-3-ілметил)аміно]ацетату у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 625,3$, $R_T = 1,68$ хв. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,35 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,39-8,37 (m, 3H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, 1H,

J = 8,8 Hz), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,04 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 4,30-4,27 (m, 2H), 4,07 (q, 2H, J = 6,8 Hz), 3,82 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,15-3,11 (m, 2H), 1,17 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

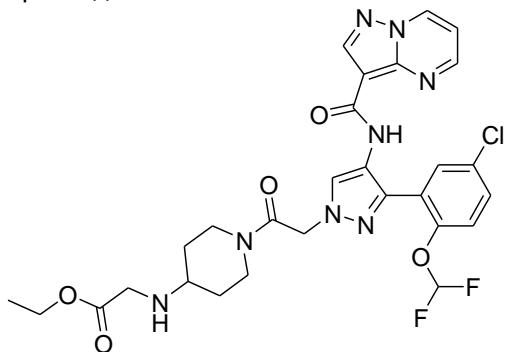
Приклад 363



5 2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)(піридин-3-ілметил)аміно]оцтова кислота

Суміш етил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)(піридин-3-ілметил)аміно]ацетату (180 мг, 0,29 ммоль), етанолу (10 мл) і 1 н натрію гідроксиду (2 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш закисловали за допомогою 1 н HCl до pH 5. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт (200 мг) очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка, C18 силікагель; рухома фаза, CH₃CN:H₂O=5:95 із збільшенням до CH₃CN:H₂O = 24:40 протягом 12 хв; детектор, УФ 254 нм. Одержували 8,6 мг продукту. Це призводило до утворення 8,6 мг (5 %) 2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)(піридин-3-ілметил)аміно]оцтової кислоти форміату у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 597,2, R_T = 2,72 хв. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,72 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,39-8,37 (m, 3H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,51 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,32-7,22 (m, 2H), 6,99 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,33-4,22 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,334 (s, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H).

20 Приклад 364



Етил-2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]ацетат

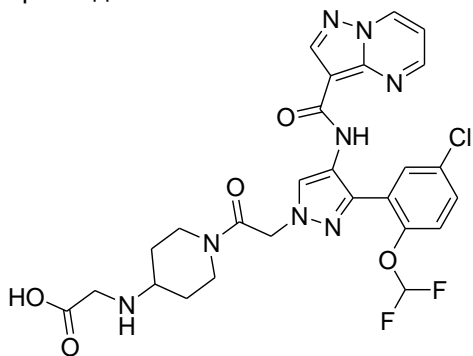
До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (665 мг, 1,44 ммоль) в DMF (7 мл) додавали трет-бутил-N-(піперидин-4-іл)карбамат (300 мг, 1,50 ммоль), триетиламін (700 мг, 6,92 ммоль), НАТУ (670 г, 2,78 моль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. EtOAc (100 мл) і додавали воду (50 мл). Фази відділяли. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетата/гексану (1/1). Це призводило до утворення 600 мг (65 %) трет-бутил-N-[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]карбамату у вигляді жовтої твердої речовини. TLC: R_f = 0,3; етилацетат/петролейний ефір = 1/1.

35 TFA (2,0 мл, 26,93 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-N-[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]карбамату (600 мг, 0,93 ммоль) в дихлорметані (8 мл). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували під вакуумом. Осад розчиняли в етилацетаті

(100 мл) і додавали насичений NaHCO_3 (50 мл). Фази відділяли. Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 , насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 450 мг (89 %) N-[1-[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді жовтої твердої речовини. TLC: $R_f = 0,3$; MeOH/DCM = 1/5.

До розчину N-[1-[2-(4-амінопіперидин-1-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (126 мг, 0,24 ммоль) в DMF (3 мл) додавали калію карбонат (76 мг, 0,55 ммоль), етил-2-бромацетат (0,03 мл, 0,27 ммоль). Одержану суміш струшували при 25 °C протягом 1 г і розводили 100 мл етилацетату. Додавали воду (50 мл). Фази відділяли. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка: Xbridge C18, 19*150 мм, 5 мкм; рухома фаза А: вода/0,05 % NH_4HCO_3 , рухома фаза В: АСН; швидкість потоку: 30 мл/хв; Градієнт: від 20 % В до 85 % В протягом 10 хв; 254 нм. Це призводило до утворення 29,3 мг (98 %) етил-2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]ацетату у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 631,2$, $R_T = 1,89$ хв. ^1H NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ : (ppm) 8,98 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,53-8,52 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 6,51 (t, 1H, J = 73,6 Hz), 5,20-5,13 (m, 2H), 4,32 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,07 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 3,91 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 3,36 (s, 2H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,34-1,22 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

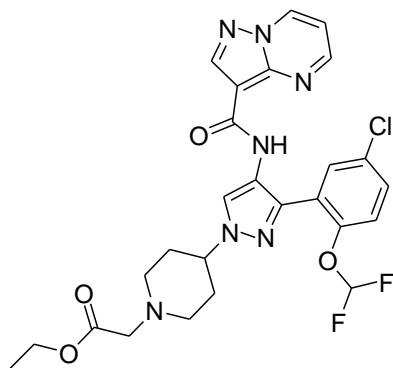
Приклад 365



2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]оцтова кислота

Суміш етил-2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]ацетату (200 мг, 0,32 ммоль), КОН (100 мг, 1,78 ммоль) в метанолі (5 мл) струшували при 25 °C протягом 12 г. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка: Xbridge C₁₈, 19*150 мм, 5 мкм; рухома фаза А: вода/0,05 % NH_4HCO_3 , рухома фаза В: АСН; швидкість потоку: 30 мл/хв; Градієнт: від 20 % В до 85 % В протягом 10 хв; 254 нм. Це призводило до утворення 28,5 мг (15 %) 2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]оцтової кислоти у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 603,1$, $R_T = 1,39$ хв. ^1H NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ : (ppm) 8,98 (dd, 1H, J = 1,2, 6,8 Hz), 8,54-8,53 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 5,23-5,10 (m, 2H), 4,54 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,05 (d, 1H, J = 13,6 Hz), 3,45 (s, 2H), 3,30-3,11 (m, 4H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 2H).

Приклад 366



Етил-2-(4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл)ацетат

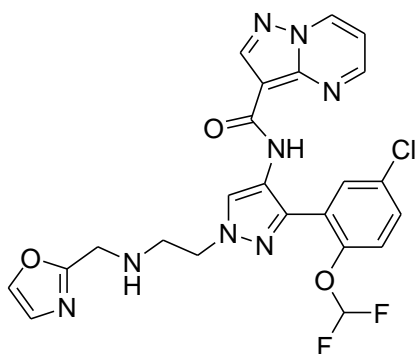
До розчину трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (1 г, 4,97 ммоль) в DCM (50 мл) додавали DIEA (2,00 г, 15,47 ммоль), 4-диметиламінопіридин (10 мг, 0,08 ммоль) і MsCl (862 мг, 7,53 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 12 г, промивали водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (1/1). Це призводило до утворення 860 мг (62 %) трет-бутил-4-(метансульфонілокси)піперидин-1-карбоксилату у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 224,0$, $R_T = 1,42$ хв.

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (500 мг, 1,24 ммоль) в MeCN (50 мл) додавали Cs_2CO_3 (1,21 г, 3,71 ммоль), трет-бутил-4-(метансульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат (828 мг, 2,96 ммоль). Одержаний розчин струшували при 80 °C протягом 18 г. Тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 2 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 1,1 г (неочищеного) трет-бутил-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 588,0$, $R_T = 1,17$ хв.

Суміш неочищеного продукту з попереднього етапу трет-бутил-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]-піперидин-1-карбоксилату (1,1 г) і насиченого розчину солянокислого діоксану (20 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 8 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад розчиняли в етанолі (20 мл) і нейтралізували за допомогою 2 н NaOH до pH приблизно 8. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 15 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 320 мг (35 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді жовтої твердої речовини.

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (320 мг, 0,66 ммоль) в етанолі (20 мл) додавали 50 % розчин етил-2-оксоацетату гідрату (268 мг, 1,31 ммоль), AcOH (0,1 мл, 1,75 ммоль) і $NaBH_3CN$ (83 мг, 1,32 ммоль). Одержаний розчин струшували при 60 °C протягом 12 г і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 2 % MeOH в DCM. Неочищений продукт (100 мг) очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка, силікагель; рухома фаза, $CH_3CN:H_2O = 5:95$ із збільшенням до $CH_3CN:H_2O = 55:75$ протягом 12 хв; детектор, УФ 254 нм. Одержували 25,3 мг продукту. Це призводило до утворення 25,3 мг (7 %) етил-2-(4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл)ацетату у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 574,2$, $R_T = 2,70$ хв. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,63-7,25 (m, 5H), 4,25-4,23 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,28-3,27 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 4H), 1,25-1,20 (m, 3H).

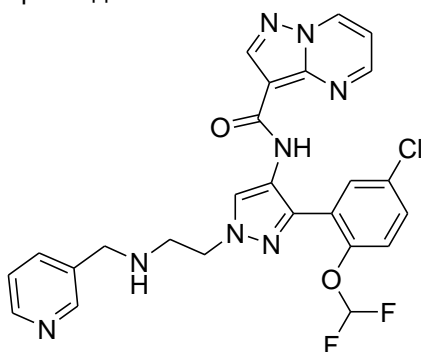
Приклад 367



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(1,3-оксазол-2-ілметил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину N-[1-(2-аміноетил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали 1,3-оксазол-2-карбальдегід (21,7 мг, 0,22 ммоль), а потім NaBH₃CN (16 мг, 0,25 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 12 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 5 % MeOH в DCM. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19#65533; 100 мм 5 мкм 13 нм; рухома фаза, вода з 10 mM NH₄CO₃ і ACN (від 20 % ACN до 50 % протягом 6 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Одержували 52,7 мг продукту. Це призводило до утворення 52,7 мг (45 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(1,3-оксазол-2-ілметил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 529,2, R_T = 2,42 хв. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ: (ppm) 9,08 (dd, 1H, J = 1,7, 7,1 Hz), 8,66-8,63 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 0,6 Hz), 6,55 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,33 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,95 (s, 2H), 3,14 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

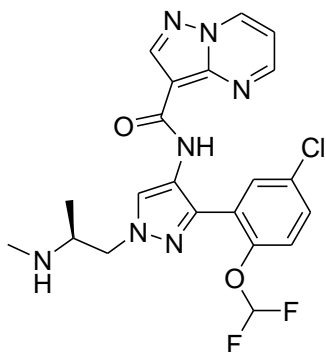
Приклад 368



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(піридин-3-ілметил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Суміш N-[1-(2-брометил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (150 мг, 0,29 ммоль) і піридин-3-ілметанаміну (158 мг, 1,46 ммоль) в MeCN (від 3 мл) струшували при 70 °C протягом 12 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-2): колонка, C₁₈ силікагель; рухома фаза, CH₃CN:H₂O = 5:95 із збільшенням до CH₃CN:H₂O = 30:42 протягом 12 хв; детектор, УФ 254 нм. Це призводило до утворення 57,7 мг (37 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(піридин-3-ілметил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 25) [M+H]⁺ = 539,1, R_T = 0,87 хв. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,50 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,41 (dd, 1H, J = 1,5, 4,8 Hz), 8,38 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,33-7,28 (m, 2H), 6,99 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,24 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,27 (br, 1H).

Приклад 369



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(метиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину (2S)-2-амінопропан-1-олу (1,0 г, 13,31 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали 4-метоксибензальдегід (1,8 г, 13,22 ммоль). Потім додавали NaBH_3CN (600 мг). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 12 г. Тверду речовину відфільтровували. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 2,1 г (неочищеного) (2S)-2-[[4-метоксифеніл]метил]аміно]пропан-1-олу у вигляді світло-жовтого масла. LCMS (Спосіб 27) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 196,0$, $R_T = 0,95$ хв.

До розчину (2S)-2-[[4-метоксифеніл]метил]аміно]пропан-1-олу (2,1 г, 10,75 ммоль) і 37 % формальдегіду (900 мг) в метанолі (50 мл) додавали AcOH (0,1 мл, 1,75 ммоль) і NaBH_3CN (1,8 г, 28,64 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 5 г, гасили водою (10 мл) і концентрували під вакуумом. Осад розчиняли в дихлорметані (100 мл), промивали водою і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 10 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 1,0 г (44 %) (2S)-2-[[4-метоксифеніл]метил]аміно]пропан-1-олу у вигляді безбарвного масла. LCMS (Спосіб 21) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210,0$, $R_T = 0,92$ хв.

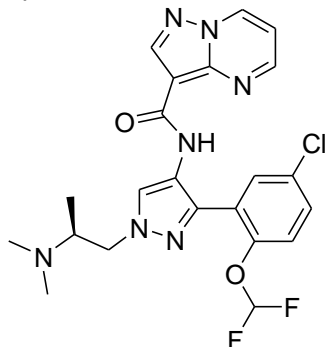
MsCl (250 мг, 2,18 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину (2S)-2-[[4-метоксифеніл]метил]аміно]пропан-1-олу (400 мг, 1,91 ммоль) і DIEA (516 мг, 3,99 ммоль) в DCM (15 мл) при 0 °C. Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 5 г і гасили водою (50 мл). Фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM (×2) і органічні шари об'єднували. Органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 510 мг (неочищеного) [(2S)-1-хлорпропан-2-іл][(4-метоксифеніл]метил]метиламіну у вигляді світло-червоного масла. LCMS (Спосіб 25) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228,0$, $R_T = 0,55$ хв.

Сосуд для мікрохвильового опромінення об'ємом 20 мл завантажували N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідом (400 мг, 0,99 ммоль), Cs_2CO_3 (652 мг, 2,00 ммоль), DMF (10 мл) і [(2S)-1-хлорпропан-2-іл][(4-метоксифеніл]метил]метиламіном (454 мг, 1,99 ммоль). З судини видаляли повітря і заповнювали азотом 3 рази. Остаточну реакційну суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню протягом 30 хв при 120 °C. Потім реакцію гасили додаванням 50 мл води. Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (×2) і органічні шари об'єднували і промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою дихлорметану/етилацетату (1:1). Це призводило до утворення 420 мг суміші N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-[[4-метоксифеніл]метил]аміно]пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду і N-[5-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-[[4-метоксифеніл]метил]аміно]пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. LCMS (Спосіб 25) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 596,0$, $R_T = 0,81$ хв.

До регіоізомерної суміші з попереднього етапу (200 мг) в CH_3CN (20 мл) додавали хлор(1-хлоретокси)метанон (240 мг, 1,68 ммоль). Одержаний розчин струшували при 80 °C протягом 5 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом і розчиняли в 20 мл метанолу. Одержаний розчин струшували при 80 °C протягом 12 г і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 5 % MeOH в DCM. Неочищений продукт (120 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (3#-Pre-HPLC-006(Waters)): колонка XSelect CSH Prep C₁₈ OBD, 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH_4HCO_3 і MeCN (від 26,0 % MeCN до 40,0 % протягом 8 хв); детектор, 254/220. Одержували дві фракції з основним ізомером (36,3 мг) у вигляді названої сполуки. LCMS (Спосіб 20) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476,2$, $R_T = 2,53$ хв. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,33

(dd, 1H, J = 1,2, 6,9 Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 4,5, 7,2 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,11 (dd, 1H, J = 6,3, 13,5 Hz), 4,01 (dd, 1H, J = 6,0, 13,5 Hz), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,76 (br, 1H), 0,95 (d, 3H, J = 6,3 Hz).

Приклад 370



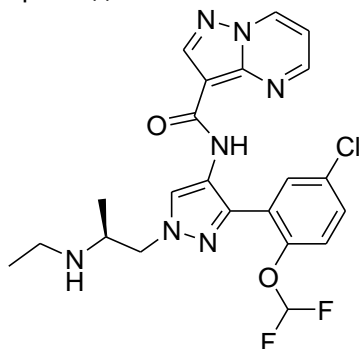
5

N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(диметиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину N-[1-[(2S)-2-амінопропіл]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (170 мг, 0,37 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали 37 % розчин формальдегіду (16,6 мг, 0,55 ммоль), NaBH₃CN (23,3 мг, 0,37 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 12 г і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 10 % MeOH в DCM. Неочищений продукт (80 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): колонка XSelect CSH Prep C18 OBD 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 mM NH₄CO₃ і MeCN (від 20,0 % MeCN до 35,0 % протягом 8 хв); детектор, 254/220. Це призводило до утворення 29 мг (16 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(диметиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 10) [M+H]⁺ = 490,1, R_T = 0,84 хв. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,66 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,5, 7,2 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,22 (dd, 1H, J = 7,2, 13,8 Hz), 4,02 (dd, 1H, J = 6,9, 13,8 Hz), 3,20-3,18 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 0,88 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

20

Приклад 371



25

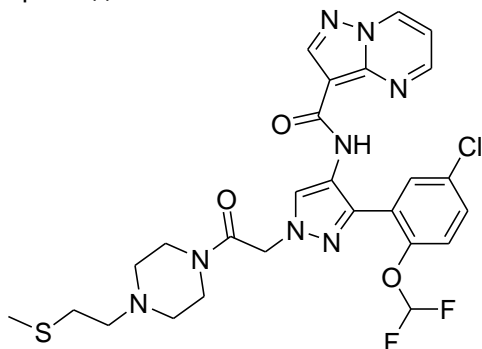
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(етиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину N-[1-[(2S)-2-амінопропіл]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (200 мг, 0,43 ммоль) в EtOH (20 мл) додавали ацетальдегід (48 мг, 40 % водний розчин) і NaBH₃CN (32,7 мг, 0,52 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 12 г і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 5 % MeOH в DCM. Неочищений продукт (60 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (3#-Pre-HPLC-006(Waters)): колонка, XSelect CSH Prep C₁₈ OBD 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 mM NH₄CO₃ і MeCN (від 26,0 % MeCN до 40,0 % протягом 8 хв); детектор, 254/220. Одержували 24,2 мг продукту. Це призводило до утворення 24,2 мг (11 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(етиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 28) [M+H]⁺ = 490,1, R_T = 0,86 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 2,8, 8,4 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz),

35

7,28 (dd, 1H, J = 4,0, 7,2 Hz), 7,04 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,11 (dd, 1H, J = 6,0, 13,6 Hz), 4,01 (dd, 1H, J = 6,2, 13,6 Hz), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 2H), 1,52 (br, 1H), 0,97 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 0,95 (d, 3H, J = 6,4 Hz).

Приклад 372



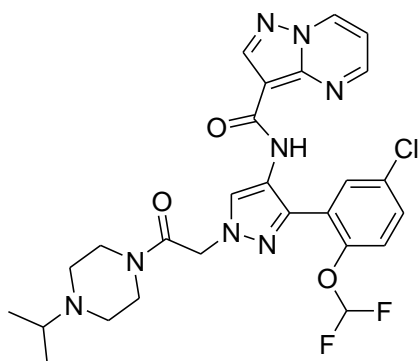
5 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(метилсульфаніл)етил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (1,00 г, 5,37 ммоль) в DMF (30 мл) додавали 1-хлор-2-(метилсульфаніл)етан (710 мг, 6,42 ммоль), Cs₂CO₃ (2,6 г, 7,98 ммоль). Одержану суміш струшували при 50 °C протягом 12 г. Додавали воду (50 мл) і EtOAc (30 мл). Фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою етилацетату (×2) і органічні шари об'єднували. Органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (1:2). Це призводило до утворення 180 мг (13 %) трет-бутил-4-[2-(метилсульфаніл)етил]піперазин-1-карбоксилату у вигляді світло-жовтого масла. LCMS (Спосіб 25) [M+H]⁺ = 261, R_T = 0,63 хв.

Суміш трет-бутил-4-[2-(метилсульфаніл)етил]піперазин-1-карбоксилату (180 мг, 0,69 ммоль) в DCM (5 мл) і трифтороцтової кислоти (10 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 12 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад розчиняли в 5 мл діоксан-HCl. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 120 мг (88 %) 1-[2-(метилсульфаніл)етил]піперазину гідрохлориду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 25) [M+H]⁺ = 161,1, R_T = 0,21 хв.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (120 мг, 0,26 ммоль) в DMF (10 мл) додавали 1-[2-(метилсульфаніл)етил]піперазину гідрохлорид (102 мг, 0,52 ммоль), HATU (119 мг, 0,31 ммоль), DIEA (168 мг, 1,30 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 12 г. Додавали воду (50 мл). Одержаний розчин екстрагували за допомогою DCM (×3) і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт (150 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): колонка, XSelect CSH Prep C18 OBD 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 ммоль NH₄CO₃ і MeCN (від 20,0 % MeCN до 35,0 % протягом 8 хв); детектор, 254/220. Це призводило до утворення 44,2 мг (28 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(метилсульфаніл)етил]-піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 605,2, R_T = 1,61 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,50-3,47 (m, 4H), 2,67-2,56 (m, 4H), 2,2,47-2,33 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).

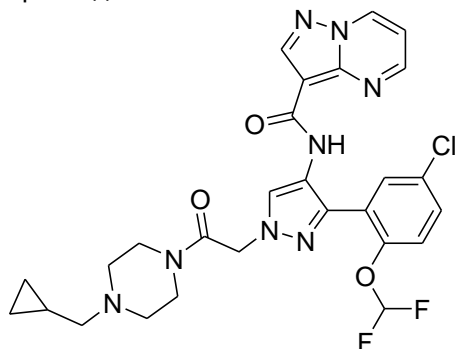
Приклад 373



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

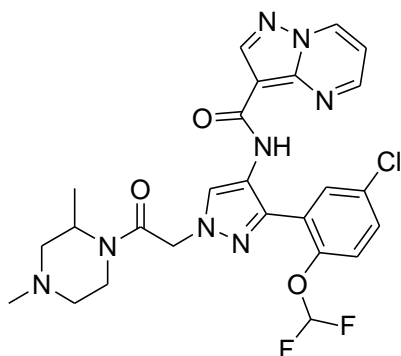
До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (150 мг, 0,32 ммоль) в DMF (10 мл) додавали DIEA (126 мг, 0,97 ммоль), 1-(пропан-2-іл)піперазин (126 мг, 0,98 ммоль) і HATU (185 мг, 0,49 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт (200 мг) очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка, C18 силікагель; рухома фаза, CH₃CN:H₂O=5:95 із збільшенням до CH₃CN:H₂O=40:60 протягом 14 хв; детектор, УФ 254 нм. Це призводило до утворення 51,6 мг (28 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 573,2, R_T = 1,80 хв. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,2, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,52-3,48 (m, 4H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 4H), 1,09-0,97 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Приклад 374



20 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід
До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (100 мг) в DMF (10 мл) додавали DIEA (83 мг, 0,64 ммоль), 1-(циклопропілметил)піперазин (60,6 мг, 0,43 ммоль) і HATU. Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт (120 мг) очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка, C₁₈ силікагель; рухома фаза, CH₃CN:H₂O = 5:95 із збільшенням до CH₃CN:H₂O = 24:40 протягом 14 хв; детектор, УФ 254 нм. Це призводило до утворення 47,6 мг (38 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 585,2, R_T = 2,40 хв. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,51-3,49 (m, 4H), 2,49-2,41 (m, 4H), 2,23-2,21 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 1H), 0,50-0,44 (m, 2H), 0,13-0,08 (m, 2H).

Приклад 375



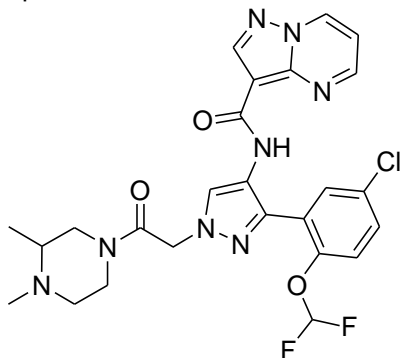
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2,4-диметилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину трет-бутил-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (500 мг, 2,50 ммоль) в EtOH (20 мл) додавали 37 % водний розчин формальдегіду (405 мг) і AcOH (0,02 мл, 0,35 ммоль). Суміш струшували протягом 2 г і додавали NaBH₃CN (315 мг, 5,01 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 4 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 430 мг (80 %) трет-бутил-2,4-диметилпіперазин-1-карбоксилату у вигляді безбарвного масла. LCMS (Спосіб 25) [M+H]⁺ = 215,0, R_T = 1,45 хв.

Суміш трет-бутил-2-метилпіперазин-1-карбоксилату (430 мг, 2,15 ммоль) і насиченого розчину солянокислого діоксану (15 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 2 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 520 мг (неочищеного) 1,3-диметилпіперазину гідрохлориду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 24) [M+H]⁺ = 115,0, R_T = 0,25 хв.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (150 мг, 0,32 ммоль) в DMF (10 мл) додавали DIEA (209 мг, 1,62 ммоль), 1,3-диметилпіперазину гідрохлорид (146 мг, 0,97 ммоль) і HATU (16 мг, 0,04 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (50 мл) і DCM (30 мл). Фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-2): колонка, C18 силікагель; рухома фаза, CH₃CN:H₂O = 5:95 із збільшенням до CH₃CN:H₂O = 24:40 протягом 12 хв; детектор, УФ 254 нм. Це призводило до утворення 59,1 мг (33 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2,4-диметилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 25) [M+H]⁺ = 559,2, R_T = 1,63 хв. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,31-5,11 (m, 2H), 4,52-4,47 (m, 0,5H), 4,20-4,11 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 0,5H), 3,32-3,21 (m, 0,5H), 2,97-2,83 (m, 0,5H), 2,75 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 2,63 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 2,20-1,71 (m, 5H), 1,38-1,12 (m, 3H).

Приклад 376

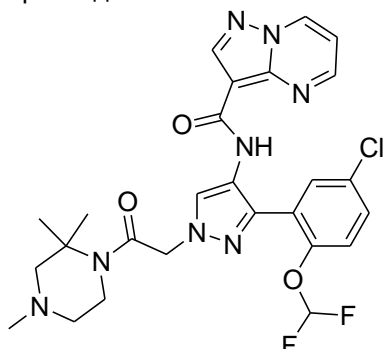


N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(3,4-диметилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу синтезу N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2,4-диметилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, названу сполуку одержали из трет-бутил-3-

метилпіперазин-1-карбоксилату. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 559,2$, $R_T = 2,23$ хв. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,7$, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,2$, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,35-5,13 (m, 2H), 4,18-4,02 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,26-1,91 (m, 5H), 1,01 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz).

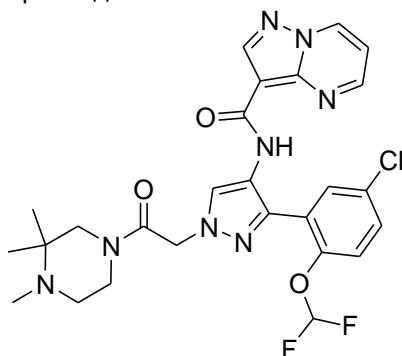
Приклад 377



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(2,2,4-триметилпіперазин-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу одержання N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2,4-диметилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-a] піримідин-3-карбоксаміду, названу сполуку одержали з трет-бутил-2,2-диметилпіперазин-1-карбоксилату. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 573,2$, $R_T = 0,97$ хв. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,2$, 6,9 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,7$, 8,7 Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,5$, 6,9 Hz), 7,03 (t, 1H, 73,1 Hz), 5,17 (s, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,39 (s, 6H).

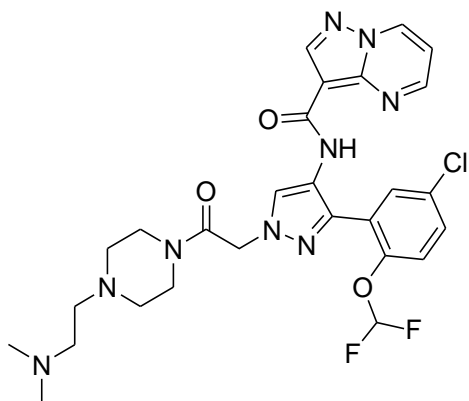
Приклад 378



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксамід

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу одержання N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2,4-диметилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-a] піримідин-3-карбоксаміду, названу сполуку одержали з трет-бутил-3,3-диметилпіперазин-1-карбоксилату. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 573,2$, $R_T = 2,51$ хв. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,5$, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,7$, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,2$, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,26 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,22 (d, 2H, $J = 11,4$ Hz), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

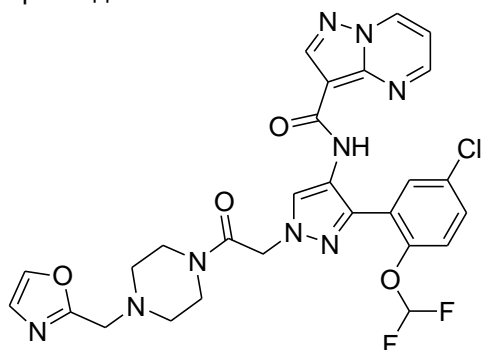
Приклад 379



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(диметиламіно)етил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину 2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]оцтової кислоти (100 мг, 0,22 ммоль) в DMF (10 мл) додавали диметил[2-(піперазин-1-іл)етил]амін (68 мг, 0,43 ммоль), DIEA (125 мг, 0,97 ммоль) і HATU (123 мг, 0,32 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19� 100 мм 5 мкм 13 нм; рухома фаза, вода з 10 mM NH₄CO₃ і ACN (від 15 % ACN до 40 % протягом 6 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 79,1 мг (61 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(диметиламіно)етил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 25) [M+H]⁺ = 602,2, R_T = 0,89 хв. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,7, 7,1 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,23 (s, 2H), 3,48-3,42 (m, 4H), 2,45-2,32 (m, 8H), 2,13 (s, 6H).

Приклад 380



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-(1,3-оксазол-2-ілметил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

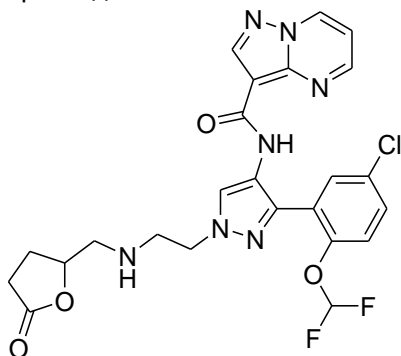
До розчину трет-бутил-піперазин-1-карбоксилату (300 мг, 1,61 ммоль) в MeOH (15 мл) додавали 1,3-оксазол-2-карбальдегід (172 мг, 1,77 ммоль), AcOH (0,01 мл, 0,17 ммоль) і NaBH₃CN (152 мг, 2,42 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 5 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 480 мг (89 %) трет-бутил-4-(1,3-оксазол-2-ілметил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді безбарвного масла. TLC: R_f = 0,4; MeOH/DCM = 1/10.

Суміш трет-бутил-4-(1,3-оксазол-2-ілметил)піперазин-1-карбоксилату (480 мг, 1,44 ммоль) і насиченого розчину солянокислого діоксану (15 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Це призводило до утворення 300 мг (82 %) 1-(1,3-оксазол-2-ілметил)піперазину гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 168,0, R_T = 0,32 хв.

До розчину 2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]оцтової кислоти (100 мг, 0,22 ммоль) в DMF (10 мл) додавали 1-(1,3-оксазол-2-ілметил)піперазину гідрохлорид (132 мг, 0,65 ммоль), HATU (123 мг, 0,32 ммоль), DIEA (139 мг, 1,08 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (50 мл) і DCM (30 мл). Фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM (×2) і органічні шари об'єднували. Органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили

над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт (150 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19�100 мм 5 мкм 13 нм; рухома фаза, вода з 10 мМ NH_4CO_3 і ACN (від 28 % ACN до 38 % протягом 6 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 68,2 мг (52 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(1,3-оксазол-2-ілметил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 25) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 612,1$, $R_T = 1,70$ хв. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,7, 7,1$ Hz), 8,69- 8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 0,6$ Hz), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,2, 7,2$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 0,6$ Hz), 7,01 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,23 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 4H), 2,45-2,42 (m, 4H).

Приклад 381



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Метансульфонілхлорид (2,5 г, 21,8 ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину трет-бутил-N-(2-гідроксіетил)карбамату (3,0 г, 18,61 ммоль) і DIEA (7,2 г, 55,71 ммоль) в DCM (50 мл) при 0 °C. Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 8 г. Потім реакцію гасили додаванням 100 мл натрію бікарбонату. Фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM (×2) і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (1:2). Це призводило до утворення 3,4 г (76 %) трет-бутил-N-[2-(метансульфонілокси)-етил]карбамату у вигляді червоної твердої речовини. LCMS (Спосіб 25) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225,0$, $R_T = 0,77$ хв.

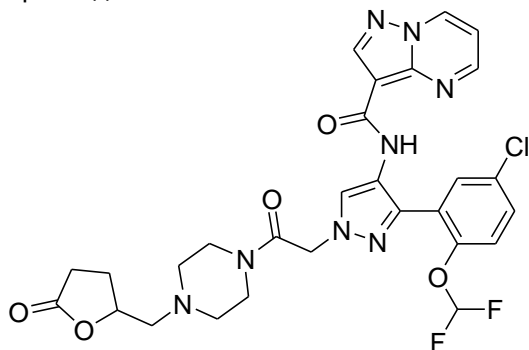
До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (1,00 г, 2,47 ммоль) в CH_3CN (30 мл) додавали Cs_2CO_3 (2,00 г, 6,14 ммоль) і трет-бутил-N-[2-(метансульфонілокси)-етил]карбамат (1,20 г, 5,01 ммоль). Одержаний розчин струшували при 70 °C протягом ночі. Тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою DCM/EtOAc (3:1). Це призводило до утворення 680 мг (50 %) трет-бутил-N-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)піридин-3-іл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)карбамату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 28) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548,0$, $R_T = 1,33$ хв.

Суміш трет-бутил-N-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)карбамату (420 мг, 0,77 ммоль) і насиченого розчину солянокислого діоксану (10 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад розчиняли в 15 мл етанолу. Значення pH розчину подводили до 8 за допомогою натрію гідроксиду (2 моль/л). Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад наносили на колонку з силікагелем і елювали дихлорметаном/метанолом (85/15). Це призводило до утворення 260 мг (76 %) N-[1-(2-аміноетил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448,0$, $R_T = 0,76$ хв.

До розчину N-[1-(2-аміноетил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (200 мг, 0,45 ммоль) в CH_3CN (20 мл) додавали (5-оксооксолан-2-іл)метилтрифторметансульфонат (166 мг, 0,67 ммоль) і DIEA (173 мг, 1,34 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 5 % MeOH в DCM. Неочищений продукт (100 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): колонка, XSelect CSH Prep C₁₈ OBD 5

мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 24,0 % MeCN до 40,0 % протягом 8 хв); детектор, 254/220. Одержували 31,6 мг продукту. Це призводило до утворення 32 мг (12 %) солі мурашиної кислоти N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[5-оксооксолан-2-іл)метил]-аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 546,1$, $R_T = 0,82$ хв. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,2$ Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,4, 6,8$ Hz), 7,06 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 4,56-4,53 (m, 1H), 4,23 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 1H).

Приклад 382

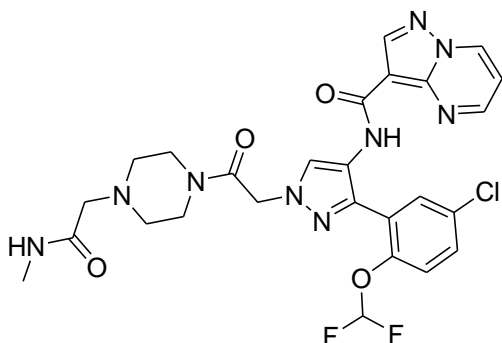


N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-оксо-2-[4-[(5-оксооксолан-2-іл)метил]піперазин-1-іл]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Чистий трифторметансульфоновий ангідрид Tf_2O (486 мг, 1,72 ммоль) додавали по краплях до розчину 5-(гідроксиметил)оксолан-2-ону (200 мг, 1,72 ммоль) і DIEA (665 мг, 5,15 ммоль) в DCM (20 мл) в умовах перемішування при $-5^\circ C$. Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 3 г і гасили насиченим розчином $NaHCO_3$ (50 мл). Одержаний розчин екстрагували за допомогою DCM ($\times 2$) і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 280 мг (неочищеного) (5-оксооксолан-2-іл)метилтрифторметансульфонату у вигляді жовтої рідини. TLC: $R_f = 0,5$; етилацетат/петролейний ефір = $1/2$.

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-оксо-2-[4-[(5-оксооксолан-2-іл)метил]піперазин-1-іл]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,19 ммоль) в CH_3CN (15 мл) додавали DIEA (73,03 мг, 0,57 ммоль) і (5-оксооксолан-2-іл)метилтрифторметансульфонат (93,49 мг, 0,38 ммоль). Одержаний розчин струшували протягом 12 г при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт (180 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19*65533;100 мм 5 мкм 13 нм; рухома фаза, вода з 10 mM NH_4CO_3 і ACN (від 30 % ACN до 40 % протягом 6 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Одержували 65 мг продукту. Осад наносили на колонку з силікагелем з 5 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 29,5 мг N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-оксо-2-[4-[(5-оксооксолан-2-іл)метил]піперазин-1-іл]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 629,1$, $R_T = 0,81$ хв. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,5, 6,9$ Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,7, 8,7$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,2, 6,9$ Hz), 7,02 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,24 (s, 2H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,50-3,33 (m, 4H), 2,58 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 2,60-2,46 (m, 6H), 2,48-2,42 (m, 4H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H).

Приклад 383



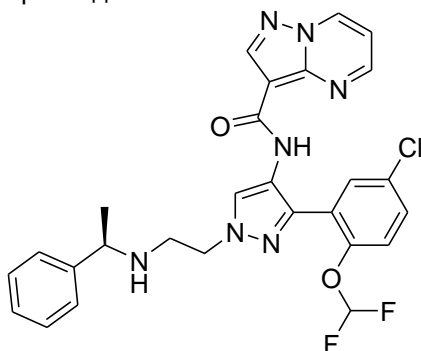
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(метилкарбамоїл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину 2-[4-[(трет-бутоксикарбоніл]піперазин-1-іл]оцтової кислоти (500 мг, 2,05 ммоль) в DMF (20 мл) додавали метанаміну гідрохлорид (406 мг, 6,01 ммоль), DIEA (793 мг, 6,14 ммоль) і HATU (1,17 г, 3,08 ммоль). Одержаний розчин струшували протягом 12 г при кімнатній температурі. Додавали воду (50 мл). Одержаний розчин екстрагували за допомогою DCM (×3) і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 5 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 500 мг трет-бутил-4-[(метилкарбамоїл)метил]піперазин-1-карбоксилату (LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 258,0$, $R_T = 0,52$ хв).

Суміш трет-бутил-4-[(метилкарбамоїл)метил]піперазин-1-карбоксилату (500 мг, 1,94 ммоль) і насиченого розчину солянокислого діоксану струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Одержаний розчин концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 300 мг (неочищеного) N-метил-2-(піперазин-1-іл)ацетаміду гідрохлориду. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 158,0$, $R_T = 0,37$ хв.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (150 мг, 0,32 ммоль) в DMF (10 мл) додавали N-метил-2-(піперазин-1-іл)ацетаміду гідрохлорид (125 мг, 0,65 ммоль), HATU (185 мг, 0,49 ммоль), DIEA (126 мг, 0,97 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 12 г і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 8 % MeOH в DCM. Неочищений продукт (180 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (3#-Pre-HPLC-006(Waters)): колонка, XSelect CSH Prep C18 OBD 5 мкм, 19×150 мм; рухома фаза, вода з 10 mM NH_4CO_3 і MeCN (від 26,0 % MeCN до 40,0 % протягом 8 хв); детектор, 254/220. Це призводило до утворення 73,9 мг (38 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(метилкарбамоїл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 602,2$, $R_T = 3,66$ хв. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,8$ Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,75 (q, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,63 (dd, 1H, $J = 2,6, 8,6$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 4,4, 7,2$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,24 (s, 2H), 3,54 (t, 4H, $J = 5,0$ Hz), 2,95 (s, 2H), 2,63 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 2H).

Приклад 384

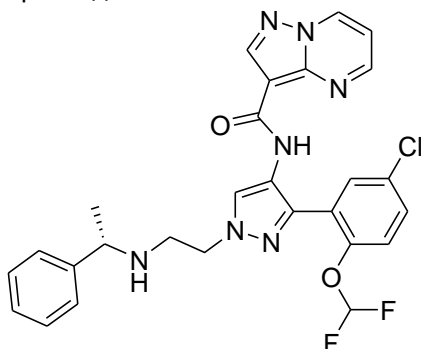


N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[(1R)-1-фенілетил]аміно)етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Суміш N-[1-(2-брометил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (100 мг, 0,20 ммоль) і (1R)-1-фенілетан-1-аміну (242 мг, 2,00 ммоль)

в MeCN (3 мл, 57,07 ммоль) струшували при 80 °C протягом 12 г. Неочищений продукт (120 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (2#-Analyse HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, XBridge BEH130 Prep C18 OBD, 19x250x5 мм 5 мкм 13 нм; рухома фаза, вода з 10 mM NH₄CO₃ і ACN (від 40 % ACN до 58 % протягом 6 хв); детектор, УФ 254/220 нм. Це призводило до утворення 38 мг N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[1R]-1-фенілетил]аміно)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 25) [M+H]⁺ = 552,1, R_T = 1,16 хв. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,72 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,31-7,17 (m, 6H), 6,98 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,70 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 2,83-2,73 (m, 2H), 1,22 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

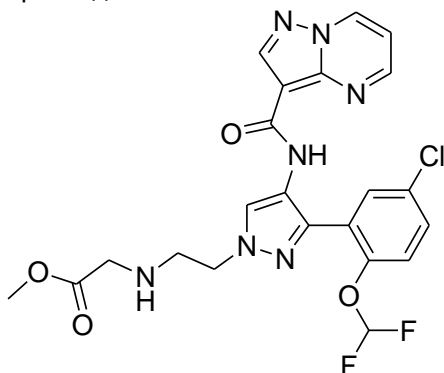
Приклад 385



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[1S]-1-фенілетил]аміно)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу одержання N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[1R]-1-фенілетил]аміно)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, названу сполуку одержали з (1S)-1-фенілетан-1-аміну. LCMS (Спосіб 25) [M+H]⁺ = 552,1, R_T = 1,15 хв. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,72 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H, J = 2,9, 8,9 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,31-7,16 (m, 6H), 6,98 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,70 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 2,83-2,73 (m, 2H), 1,22 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

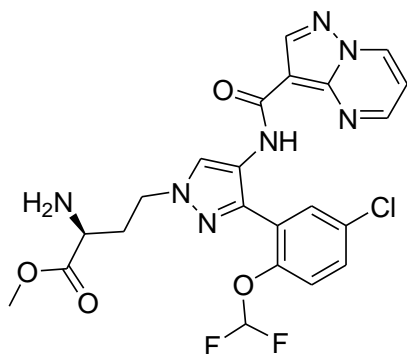
Приклад 386



Метил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)аміно]ацетат

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу одержання N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[1R]-1-фенілетил]аміно)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, названу сполуку одержали з метил-2-аміноацетату гідрохлориду і DIEA. LCMS (Спосіб 28) [M+H]⁺ = 520,1, R_T = 0,85 хв. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,8, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 2,98 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,27 (br, 1H).

Приклад 387



Метил-(2S)-2-аміно-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]бутаноат

До розчину (2S)-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-гідроксибутанової кислоти (2,20 г, 10,03 ммоль) в DCM (80 мл) додавали DIEA (2,58 г, 19,96 ммоль), а потім TBDMS-Cl (1,65 г, 10,95 ммоль) порціями при 0 °С. Одержаний розчин струхували при кімнатній температурі протягом 12 г. Додавали воду (100 мл). Фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM (×2) і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (4:1). Це призводило до утворення 800 мг (2S)-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-[[трет-бутилдиметилсиліл]окси]бутанової кислоти у вигляді світло-жовтого масла. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 275,0$, $R_T = 1,16$ хв.

До розчину (2S)-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-[[трет-бутилдиметилсиліл]окси]бутанової кислоти (800 мг, 2,40 ммоль) в DCM (30 мл) додавали 4-диметиламінопіридин (29 мг, 0,24 ммоль), EDC.HCl (550 мг, 2,87 ммоль) і метанол (5 мл). Одержаний розчин струхували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (1:4). Це призводило до утворення 600 мг (72 %) метил(2S)-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-[[трет-бутилдиметилсиліл]окси]бутаноату у вигляді світло-жовтого масла. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 348,0$, $R_T = 1,21$ хв.

Розчин метил-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-[[трет-бутилдиметилсиліл]окси]бутаноату (600 мг, 1,73 ммоль) в THF (2 мл), воді (2 мл) і AcOH (8 мл, 139,61 ммоль, 80,90 екв.) струхували при протягом 2 г. Реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином натрію бікарбонату, екстрагували за допомогою DCM (×3) і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 400 мг метил-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-гідроксибутаноату у вигляді світло-жовтого масла. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 175$, $R_T = 0,65$ хв.

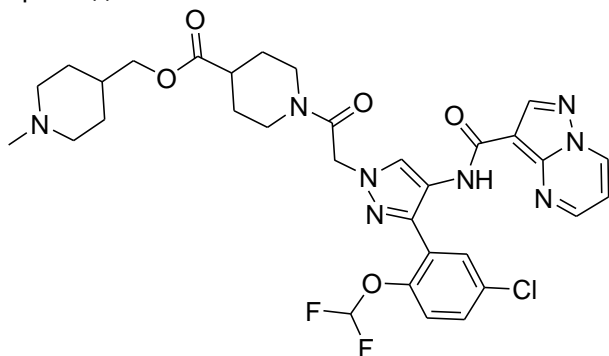
До перемішаного розчину неочищеного метил-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-гідроксибутаноату (400 мг) в DCM (20 мл) додавали DIEA (387 мг, 2,99 ммоль), а потім MsCl (114 мг, 1,00 ммоль) по краплях в умовах перемішування при 0 °С. Одержаний розчин струхували при кімнатній температурі протягом 3 г. Додавали насичений NaHCO_3 (50 мл). Одержаний розчин екстрагували за допомогою DCM (×2) і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 510 мг (80 %) метил-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-(метансульфонілокси)бутаноату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 212,0$, $R_T = 0,76$ хв.

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (200 мг, 0,49 ммоль) в CH_3CN (30 мл) додавали Cs_2CO_3 (326 мг, 1,00 ммоль) і метил(2S)-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-(метансульфонілокси)бутаноат (400 мг, неочищений). Одержаний розчин струхували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою дихлорметану/етилацетату (70/30). Це призводило до утворення 280 мг (73 %) метил-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]бутаноату у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 620,0$, $R_T = 0,98$ хв.

Суміш метил(2S)-2-[[трет-бутоксикарбоніл]аміно]-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-бутаноату (280 мг) в DCM/TFA (15 мл, 2:1)

струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт (200 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): колонка, XSelect CSH Prep C18 OBD 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 24,0 % MeCN до 40,0 % протягом 8 хв); детектор, 254/220. Одержували 150 мг продукту. Це призводило до утворення 148,4 мг (73 %) метил-(2S)-2-аміно-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]бутаноату форміату у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 520,1$, $R_T = 0,82$ хв. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,5, 6,9$ Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,2, 7,2$ Hz), 7,01 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 4,40-4,26 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H).

Приклад 388



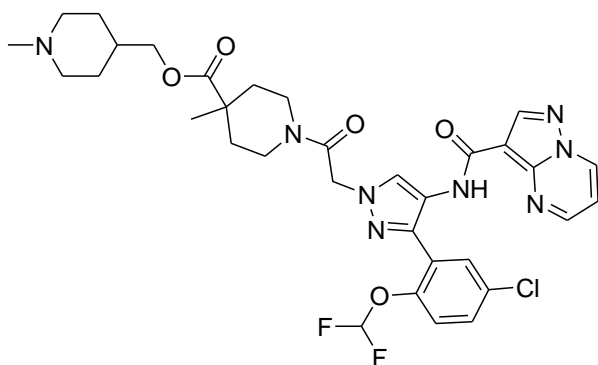
(1-метилпіперидин-4-іл)метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат

До розчину 1-[(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбонової кислоти (1,00 г, 4,36 ммоль) в DCM (50 мл) додавали (1-метилпіперидин-4-іл)метанол (1,13 г, 8,75 ммоль), EDC.HCl (1,0 г, 5,22 ммоль), 4-диметиламінопіридин (54 мг, 0,44 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (50 мл). Фази відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM ($\times 2$) і органічні шари об'єднували. Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 6 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 1,2 г 1-трет-бутил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)метилпіперидин-1,4-дикарбоксилату у вигляді світло-жовтого масла. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+ = 341,0$, $R_T = 0,58$ хв.

Суміш 1-трет-бутил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)метилпіперидин-1,4-дикарбоксилату (1,2 г, 3,52 ммоль) і насиченого розчину солянокислого діоксану (15 мл) струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержаний розчин концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 1,5 г (неочищеного) (1-метилпіперидин-4-іл)метилпіперидин-4-карбоксилату гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 241,0$, $R_T = 0,19$ хв.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (150 мг, 0,32 ммоль) в DMF (10 мл) додавали (1-метилпіперидин-4-іл)метилпіперидин-4-карбоксилату гідрохлорид (178 мг, 0,64 ммоль), DIEA (126 мг, 0,97 ммоль), HATU (160 мг, 0,42 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (50 мл). Одержаний розчин екстрагували за допомогою DCM ($\times 3$) і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 8 % MeOH в DCM. Неочищений продукт (80 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (3#-Pre-HPLC-006(Waters)): колонка, XSelect CSH Prep C18 OBD 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 32,0 % MeCN до 50,0 % протягом 8 хв); детектор, 254/220. Це призводило до утворення 37 мг (16 %) солі мурашиної кислоти (1-метилпіперидин-4-іл)метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 25) $[M+H]^+ = 685,2$, $R_T = 1,05$ хв. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,35 (dd, 1H, $J = 1,2, 6,8$ Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H, $J = 2,8, 8,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 4,4, 7,2$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,36-5,18 (m, 2H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 3H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 3H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 4H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,29-1,16 (m, 2H).

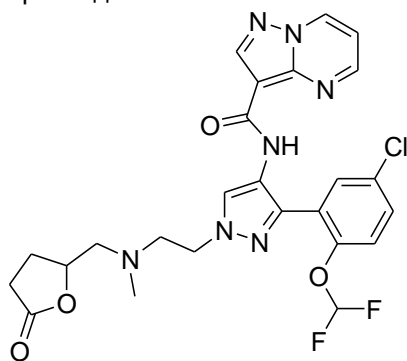
Приклад 389



(1-метилпіперидин-4-іл)метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-
а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбоксилат

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу синтезу (1-метилпіперидин-4-іл)метил-
1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-
іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилату, названу сполуку одержали з 1-[(трет-бутоксикарбоніл)-4-
метилпіперидин-4-карбонової кислоти. LCMS (Спосіб 28) $[M+H]^+$ = 699,2, R_T = 0,95 хв. 1H NMR
(400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,68 (m, 2H), 8,31 (s,
1H), 7,63 (dd, 1H, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J =
4,0, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24 (s, 2H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,78-3,71
(m, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,85- 2,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 4H),
1,68-1,59 (m, 4H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

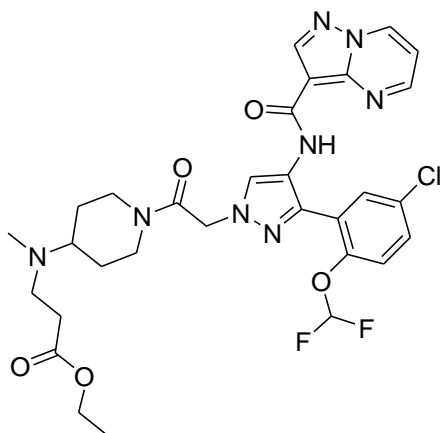
Приклад 390



15 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[метил[(5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно]етил)-1H-
піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[5-оксооксолан-2-
іл)метил]аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (140 мг, 0,26
ммоль) в MeOH (20 мл) додавали 37 % формальдегід в воді (23 мг), а потім $NaBH_3CN$ (24,6 мг,
0,39 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Одержану
суміш концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи
за допомогою 8 % MeOH в DCM. Неочищений продукт (60 мг) очищали шляхом препаративної
HPLC в наступних умовах (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): колонка, XSelect CSH Prep C18 OBD 5
мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 18,0 % MeCN до 36,0 % протягом 8
хв); детектор, 254/220. Це призводило до утворення 22,4 мг солі мурашиної кислоти N-[3-[5-
хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[метил[(5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно]етил)-1H-піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 28)
 $[M+H]^+$ = 560,2, R_T = 0,94 хв. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J =
1,6, 7,2 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 2,4 Hz),
7,45 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,08 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 4,59-4,55 (m, 1H),
4,30-4,27 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,62 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,14-
2,11 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H).

Приклад 391



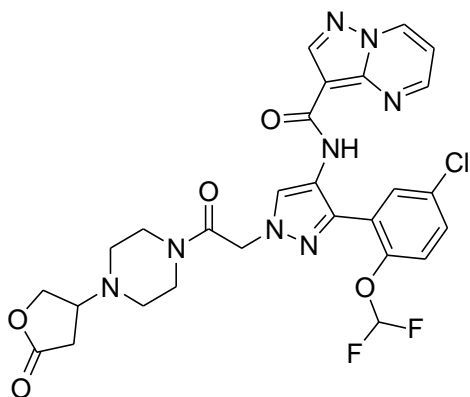
Етил-3-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл](метил)аміно]пропаноат

До розчину трет-бутил-4-(метиламіно)піперидин-1-карбоксилату (1,00 г, 4,67 ммоль) в етанолі (50 мл) додавали AcOH (0,1 мл, 1,75 ммоль) і етил-3-оксопропаноат (1,63 г, 14,04 ммоль). Суміш струшували при кімнатній температурі протягом 5 г і додавали NaBH₃CN (882 мг, 14,04 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою 4 % MeOH в DCM. Це призводило до утворення 580 мг трет-бутил-4-[(3-етокси-3-оксопропіл)(метил)аміно]піперидин-1-карбоксилату у вигляді безбарвного масла. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 315,0, R_T = 1,14 хв.

Суміш трет-бутил-4-[(3-етокси-3-оксопропіл)(метил)аміно]піперидин-1-карбоксилату (580 мг, 1,84 ммоль) і насиченого розчину солянокислого діоксану струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад розтирали з EtOAc. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації. Це призводило до утворення 200 мг (неочищеного) етил-3-[метил(піперидин-4-іл)аміно]пропаноату гідрохлориду у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 215,0, R_T = 0,45 хв.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (100 мг, 0,22 ммоль) в DMF (10 мл) додавали HATU (123 мг, 0,32 ммоль), DIEA (83 мг, 0,64 ммоль) і етил-3-[метил(піперидин-4-іл)аміно]пропаноату гідрохлорид (200 мг). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (50 мл). Одержану суміш екстрагували за допомогою DCM (×3) і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт (82 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): колонка, XSelect CSH Prep C18 OBD 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 18,0 % MeCN до 36,0 % протягом 8 хв); детектор, 254/220. Одержували 20,3 мг продукту. Це призводило до утворення 20,3 мг (13 %) солі мурашиної кислоти етил-3-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл](метил)аміно]пропаноату у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 28) [M+H]⁺ = 659,2, R_T = 0,90 хв. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 7,2 Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 7,03 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,36-5,15 (m, 2H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,02 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,18-3,00 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 3H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,61-1,25 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Приклад 392



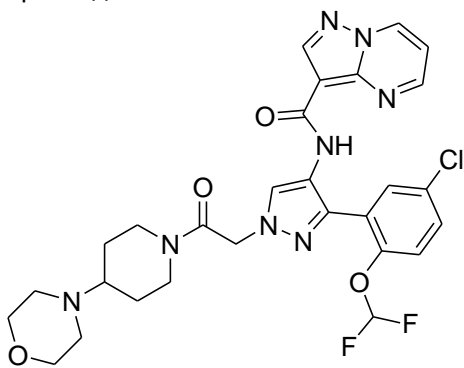
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(5-оксооксолан-3-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Суміш трет-бутилпіперазин-1-карбоксилату (1,0 г, 5,37 ммоль), оксолан-2,4-діону (1,07 г, 10,69 ммоль) і AcOH (0,2 мл) в THF (50 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Додавали NaBH₃CN (508 мг, 8,08 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою дихлорметану/етилацетату (1/4). Це призводило до утворення 400 мг (28 %) трет-бутил-4-(5-оксооксолан-3-іл)піперазин-1-карбоксилату у вигляді світло-жовтого масла. LCMS (Спосіб 10) [M+H]⁺ = 271,0, R_T = 0,56 хв.

Суміш трет-бутил-4-(5-оксооксолан-3-іл)піперазин-1-карбоксилату (400 мг, 1,48 ммоль) і насиченого розчину солянокислого діоксану (15 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації. Це призводило до утворення 380 мг (неочищеного) 4-(піперазин-1-іл)оксолан-2-ону гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 22) [M+H]⁺ = 171,0, R_T = 0,38 хв.

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (200 мг, 0,43 ммоль) в DMF (10 мл) додавали 4-(піперазин-1-іл)оксолан-2-ону гідрохлорид (250 мг, 1,21 ммоль), HATU (247 мг, 0,65 ммоль), DIEA (167 мг, 1,29 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (50 мл). Одержаний розчин екстрагували за допомогою DCM (×3) і органічні шари об'єднували. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад пропускали через короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою 8 % MeOH в DCM. Неочищений продукт (80 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): колонка, XSelect CSH C18 OBD 5 мкм, 19×150 мм; рухома фаза, вода з 0,05 % FA і MeCN (від 32,0 % MeCN до 60,0 % протягом 10 хв); детектор, 254/220. Одержували 37 мг продукту. Це призводило до утворення 36,7 мг (14 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(5-оксооксолан-3-іл)піперазин-1-іл]етил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 28) [M+H]⁺ = 615,0, R_T = 0,99 хв. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,76 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24 (s, 2H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,49 (t, 4H, J = 5,1 Hz), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 4H).

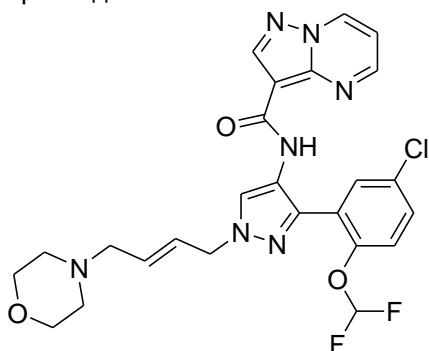
Приклад 393



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину {3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}оцтової кислоти (100 мг) в DMF (2 мл) додавали HATU (100 мг, 0,26 ммоль), DIEA (85 мг, 0,66 ммоль) і 4-(піперидин-4-іл)морфоліну гідрохлорид (67 мг, 0,32 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищений продукт (60 мг) очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (1#-Pre-HPLC-006(Waters)): колонка, XSelect CSH Prep C18 OBD 5 мкм, 19*150 мм; рухома фаза, вода з 10 mM NH₄CO₃ і MeCN (від 20,0 % MeCN до 35,0 % протягом 8 хв); детектор, 254/220. Це призводило до утворення 28,3 мг (21 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) [M+H]⁺ = 615,2, R_T = 1,84 хв. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,24-5,21 (m, 2H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,55 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,16-3,02 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 5H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,54-1,21 (m, 2H).

Приклад 394

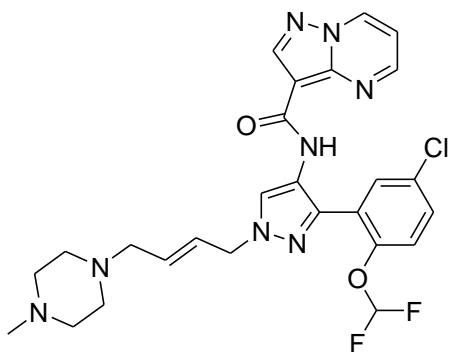


N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2E)-4-(морфолін-4-іл)бут-2-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Суміш N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (400 мг, 0,99 ммоль), (2E)-1,4-дихлорбут-2-ену (370 мг, 2,96 ммоль) і цезію карбонату (1 г, 3,07 ммоль) струшували при 65 °C протягом 20 г. Реакційну суміш охолоджували. Одержаний розчин розводили етилацетатом (100 мл) і промивали H₂O (×3). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/гексану (1:1). Відповідні фракції об'єднували і концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 320 мг (66 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2E)-4-хлорбут-2-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. TLC: R_f = 0,4; етилацетат/петролейний ефір = 1:1.

Розчин N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2E)-4-хлорбут-2-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (160 мг, 0,324 ммоль) і морфоліну (0,5 мл) в DMF (4 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 2 г. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Неочищений продукт (200 мг) очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка, силікагель; рухома фаза, CH₃CN/H₂O=20 % із збільшенням до CH₃CN/H₂O=50 % протягом 20 хв; детектор, УФ 254 нм. 35,4 мг продукту одержували. Це призводило до утворення 35,4 мг (20 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2E)-4-(морфолін-4-іл)бут-2-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 23) [M+H]⁺ = 544,0, R_T = 2,37 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,74 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,4, 6,8 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,94-5,84 (m, 1H), 5,79-5,69 (m, 1H), 4,82 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,56 (t, 4H, J = 4,6 Hz), 2,96 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,40-2,30 (m, 4H).

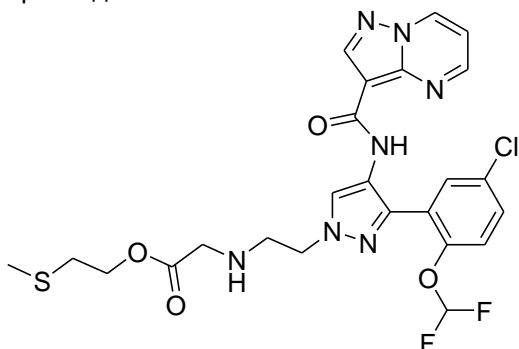
Приклад 395



N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2Е)-4-(4-метилпіперазин-1-іл)бут-2-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Використовуючи спосіб синтезу, аналогічний способу одержання N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2Е)-4-(морфолін-4-іл)бут-2-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду, названу сполуку одержали з 1-метилпіперазину. LCMS (Спосіб 23) $[M+H]^+ = 557,1$, $R_T = 1,76$ хв. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,74 (s, 1 H), 9,34 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,68-8,66 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 7,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,92-5,80 (m, 1 H), 5,78-5,66 (m, 1 H), 4,81 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,94 (d, 2 H, J = 6,4 Hz), 2,45-2,20 (m, 8 H), 2,13 (s, 3 H).

Приклад 396



2-(метилтіо)етил-2-(2-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)-1Н-піразол-1-іл)етиламіно)ацетат

До розчину 2-(метилсульфаніл)етан-1-олу (2,40 г, 26,04 ммоль) в DMF (15 мл) додавали 2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]оцтову кислоту (3,19 г, 18,21 ммоль), HOBt (2,82 г, 20,87 ммоль), EDC.HCl (3,99 г, 20,81 ммоль) і DIEA (2 мл). Одержаний розчин струхували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (3/1). Це призводило до утворення 2,00 г (31 %) 2-(метилсульфаніл)етил-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]ацетату у вигляді світло-жовтого масла. LCMS (Спосіб 21): $[M+H]^+ = 250$, $R_T = 1,37$ хв.

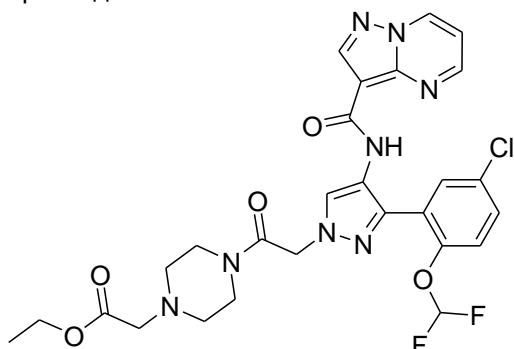
До розчину 2-(метилсульфаніл)етил-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]ацетату (2,00 г, 8,02 ммоль) в діоксані (5 мл) додавали насичений розчин солянокислого діоксану (10 мл) при кімнатній температурі. Одержаний розчин струхували при кімнатній температурі протягом 2 г. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації. Це призводило до утворення 1,2 г HCl-сіль 2-(метилсульфаніл)етил-2-аміноацетату у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 25): $[M+H]^+ = 150$, $R_T = 0,28$ хв.

До розчину HCl-солі 2-(метилсульфаніл)етил-2-аміноацетату (792 мг, 3,57 ммоль) в CH_3CN додавали N-[1-(2-брометил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід (364 мг, 0,71 ммоль) і DIEA (1,57 г, 12,15 ммоль). Одержаний розчин струхували при 75 °C протягом ночі і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали шляхом препаративної HPLC в наступних умовах (2#-Waters 2767-2 (HPLC-08)): колонка, Xbridge Prep феніл, 5 мкм, 19×150 мм; рухома фаза, вода з 50 ммоль амонію бікарбонату і ацетонітрилу (від 10,0 % ацетонітрилу до 33,0 % протягом 2 хв, до 53,0 % протягом 8 хв, до 100,0 % протягом 1 хв, зниження до 10,0 % протягом 1 хв); детектор, УФ 220 нм. Це призводило до утворення 53,1 мг (2 %) солі мурашиної кислоти 2-(метилсульфаніл)етил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-іл]

етил)аміно]ацетату у вигляді світло-жовтого масла. LCMS (Спосіб 20): $[M+H]^+ = 580,15$, $R_T = 2,76$ хв. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, $J = 1,5, 6,9$ Hz), 8,67 (dd, 1H, $J = 1,5, 4,2$ Hz), 8,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,23 (dd, 1H, $J = 4,5, 7,2$ Hz), 6,99 (t, 1H, $J = 73,5$ Hz), 4,27-4,18 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,99 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,67 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,07 (s, 3H).

5

Приклад 397



Етил-2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]ацетат

10

До розчину етил-2-(піперазин-1-іл)ацетат гідрохлориду (400 мг, 1,92 ммоль) в DMF (10 мл) додавали

{3-(5-хлор-2-дифторметоксифеніл)-4-[(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]піразол-1-іл}овову кислоту (500 мг), DIEA (440 мг, 3,40 ммоль), HATU (460 мг, 1,21 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі,

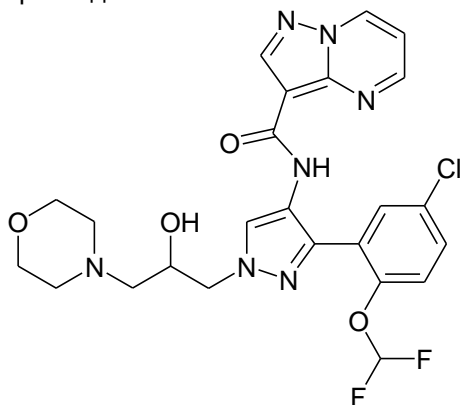
15

елюючи за допомогою 4,5 % MeOH в DCM, одержуючи 59,4 мг (11 %) етил-2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]ацетату у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 20) $[M+H]^+ = 617,2$, $R_T = 2,68$ хв. 1H

20

NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, $J = 1,6, 6,8$ Hz), 8,69-8,67 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 4,4, 6,8$ Hz), 7,07 (t, 1H, $J = 73,2$ Hz), 5,24 (s, 2H), 4,07 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,52-3,49 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,17-3,16 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 4H), 1,18 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Приклад 403



N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-гідрокси-3-морфолінопропіл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

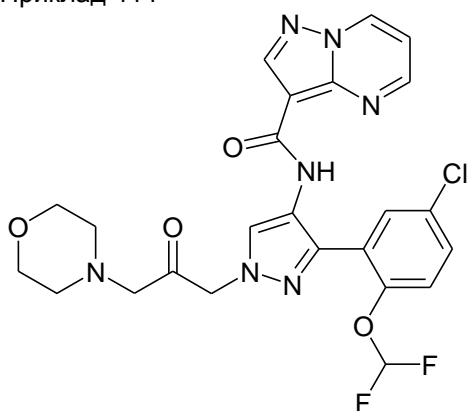
25

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (1,00 г, 2,47 ммоль) в N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали Cs_2CO_3 (970 мг, 2,977 ммоль) і струшували протягом 10 хв при кімнатній температурі. Потім при кімнатній температурі по краплях додавали 2-(хлорметил)оксиран (2,28 г, 24,64 ммоль). Одержану суміш струшували протягом 14 г при кімнатній температурі і розводили етилацетатом (100 мл), промивали водою і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (60/40), утворюючи 500 мг (44 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(оксиран-2-ілметил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 24), $[M+H]^+ = 461,1$, $R_T = 1,30$ хв.

35

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(оксиран-2-ілметил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (50 мг, 0,11 ммоль) в N,N-диметилформаміді (1 мл) при кімнатній температурі додавали DIEA (67 мг, 0,518 ммоль) і морфолін (14 мг, 0,161 ммоль). Одержаний розчин струшували при 60 °C протягом ночі, охолоджували, розводили 30 мл етилацетату, промивали 2×10 мл води і 2×10 мл насиченого сольового розчину. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою дихлорметану/метанолу (95/5). Це призводило до утворення 50 мг неочищеного продукту, який очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка: X Bridge C18, 19*150 мм, 5 мкм; рухома фаза А: вода/0,05 % NH₄HCO₃, рухома фаза В: ACN; швидкість потоку: 20 мл/хв; Градієнт: від 30 % В до 70 % В протягом 10 хв; 254 нм для одержання 40 мг (67 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-гідрокси-3-(морфолін-4-іл)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 35) [M+H]⁺ = 548,2, R_T = 2,28 хв. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,5, 7,2 Hz), 8,68-8,67 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 4,2, 6,9 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 4,99 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,56 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 2,42 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 2,32 (d, 2H, J = 4,8 Hz).

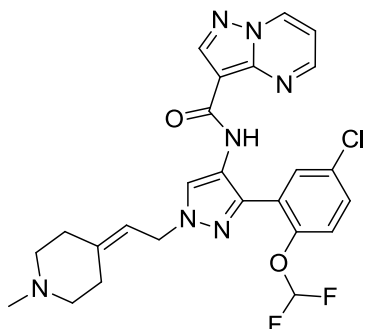
Приклад 414



N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-3-(піперидин-1-іл)пропіл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До перемішаного розчину оксалідихлориду (0,46 мл, 0,923 ммоль, 2 M) в дихлорметані (6 мл) при -78 °C по краплях додавали розчин DMSO (144 мг) в дихлорметані (1 мл) протягом 10 хв. Суміш струшували протягом ще 10 хв при цій температурі і по краплях додавали розчин N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-гідрокси-3-морфолінопропіл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (253 мг, 0,461 ммоль) в 2 мл дихлорметану при цій температурі. Суміш струшували протягом ще 30 хв при цій температурі. Потім додавали по краплях DIEA (476 мг, 3,683 ммоль) при цій температурі. Одержаний розчин струшували протягом 0,5 г при -78 °C і потім дозволяли зігрітися до кімнатної температури і струшували протягом ще 30 хв. Одержаний розчин розводили 50 мл етилацетату, промивали 2×20 мл води і 2×20 мл насиченого сольового розчину. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт (200 мг) очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах: колонка: X Bridge RP, 19*150 мм, 5 мкм; рухома фаза А: вода/0,05 % NH₄HCO₃, рухома фаза В: ACN; швидкість потоку: 30 мл/хв; градієнт: від 25 % В до 44 % В протягом 10 хв; 254 нм, утворюючи 108,6 мг (43 %) (3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-3-(піперидин-1-іл)пропіл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. LCMS (Спосіб 24) [M+H]⁺ = 546,2, R_T = 1,68 хв. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃-d): δ (ppm) 9,89 (s, 1H), 8,77 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,72 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H, J = 1,5, 4,2 Hz), 8,40 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,99 (dd, 1H, J = 4,2, 7,2 Hz), 6,47 (t, 1H, J = 73,8 Hz), 5,07 (s, 1H), 3,76 (t, 4H, J = 4,5 Hz), 3,26 (s, 2H), 2,56 (t, 4H, J = 4,8 Hz).

Приклад 415



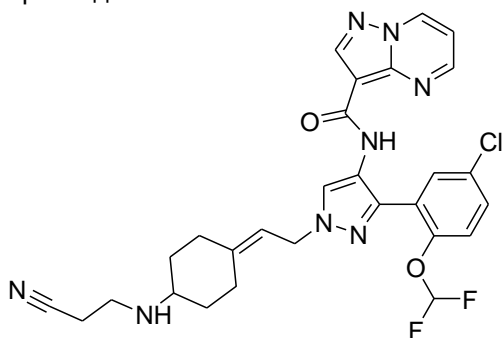
N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(1-метилпіперидин-4-іліден)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До суміші N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (215,20 мг, 0,532 ммоль), Cs₂CO₃ (694,8 мг, 2,132 ммоль) в N,N-диметилформаміді (15 мл) додавали трет-бутил-4-[2-(метансульфонілокси)етиліден]піперидин-1-карбоксилат (650 мг, 2,128 ммоль). Одержану суміш струшували при 60 °C протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (9/1). Це призводило до утворення 310 мг (95 %) трет-бутил-4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етиліден)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла. LCMS (Спосіб 25) [M+H]⁺ = 614,2, R_T = 1,11 хв.

До розчину трет-бутил-4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етиліден)піперидин-1-карбоксилату (310 мг, 0,505 ммоль) в дихлорметані (10 мл) додавали трифтороцтову кислоту (6 мл) при кімнатній температурі. Одержаний розчин струшували протягом 5 г при кімнатній температурі і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт використовували без подальшого очищення. LCMS (Спосіб 25) [M+H]⁺ = 514,1, R_T = 0,91 хв.

Водний 40 % розчин формальдегіду (210 мг) додавали до розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(піперидин-4-іліден)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (360,00 мг, 0,700 ммоль) в метанолі (30 мл). Одержаний розчин струшували при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 г і додавали NaBH₃CN (44,02 мг, 0,700 ммоль). Одержаний розчин струшували при цій температурі протягом 3 г і концентрували під вакуумом. Осад наносили на короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою дихлорметану/MeOH (10/1). Неочищений продукт (60 мг) очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка, силікагель; рухома фаза, ACN/10 ммоль NH₄HCO₃=40 % із збільшенням до ACN/10 ммоль NH₄HCO₃=75 % протягом 6 хв; детектор, УФ 254 нм з одержанням 4,3 мг (1 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(1-метилпіперидин-4-іліден)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 32): [M+H]⁺ = 528,1, R_T = 2,21 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 6,8 Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,2 Hz), 5,44 (t, 1H, J = 6,8 Hz), 4,27 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 2,81-2,68 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H).

Приклад 421



N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2-ціаноетиламіно)циклогексиліден)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Метансульфонілхлорид (1,87 г, 16,325 ммоль) додавали по краплях до розчину 2-[1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іліден]етан-1-олу (2,00 г, 10,86 ммоль) і DIEA (4,21 г, 32,57 ммоль) в

дихлорметані (100 мл) при кімнатній температурі. Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (1/9). Це призводило до утворення 1,95 г (68 %) 2-[1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іліден]етилметансульфонату у вигляді масла білого кольору з жовтуватим відтінком. TLC: R_f = 0,6; етилацетат/петролейний ефір = 1/2.

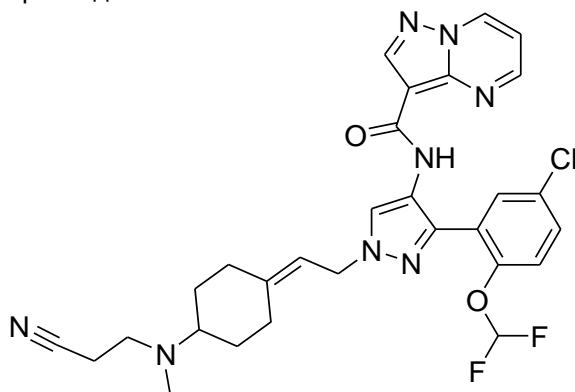
До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (1,50 г, 3,71 ммоль) в N,N-диметилформаміді (120 мл) додавали Cs_2CO_3 (3,62 г, 11,11 ммоль) і 2-[1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іліден]етилметансульфонат (1,94 г, 7,39 ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин струшували протягом 4 г при кімнатній температурі і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (3/2), утворюючи 1,59 г (75 %)

N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іліден]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 31) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 571,4$, $R_T = 1,21$ хв.

Концентрований водний розчин HCl (16 мл) додавали до розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-іліден]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (1,59 г, 2,785 ммоль) в 1,4-діоксані (160 мл). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 3 г і нейтралізували насиченим розчином натрію бікарбонату. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Осад розчиняли в дихлорметані, промивали водою, насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (3/2). Це призводило до утворення 930 мг (63 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-(4-оксоциклогексиліден)етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 25) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 527,1$, $R_T = 0,94$ хв.

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-(4-оксоциклогексиліден)етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (300,0 мг, 0,569 ммоль) в метанолі (30 мл) додавали 3-амінопропаннітрил (199,5 мг, 2,85 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 3 г. Потім додавали NaBH_3CN (71,56 мг, 1,14 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували під вакуумом. Осад наносили на короткий шар силікагелю, елюючи за допомогою етилацетату. Неочищений продукт (60 мг) очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка, силікагель; рухома фаза, $\text{ACN}/0,05\% \text{NH}_4\text{HCO}_3 = 30\%$ із збільшенням до $\text{ACN}/0,05\% \text{NH}_4\text{HCO}_3 = 55\%$ протягом 8 хв; детектор, УФ 254 нм. Одержували 6,7 мг продукту. Це призводило до утворення 6,7 мг (2 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-((2-ціаноетил)аміно)циклогексиліден]етил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LCMS (Спосіб 34) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581,4$, $R_T = 2,44$ хв. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, $J = 1,5, 6,9$ Hz), 8,68-8,66 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,27 (dd, 1H, $J = 4,2, 6,9$ Hz), 7,00 (t, 1H, $J = 73,5$ Hz), 5,45 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,80 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,79-2,72 (m, 3H), 2,71-2,57 (m, 5H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H).

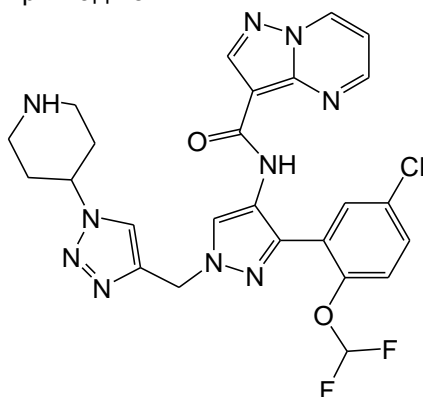
Приклад 420



N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((2-ціаноетил)(метил)аміно)циклогексиліден)етил)-1Н-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(2-ціаноетил)аміно]циклогексиліден]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (140,0 мг, 0,241 ммоль) в метанолі (20 мл,) додавали 40 % водний розчин НСНО (75 мг, 0,96 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали NaBH₃CN (15,14 мг, 0,241 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 4 г і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою дихлорметану/MeOH (10/1). Це призводило до утворення 34,7 мг (24 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(2-ціаноетил)(метил)аміно]циклогексиліден]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 33) [M+H]⁺ = 595,4, R_T = 1,43 хв. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,33 (dd, 1H, J = 1,5, 6,9 Hz), 8,69-8,66 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 4,5, 7,5 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 73,5 Hz), 5,43 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 4,81 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 5H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 3H), 1,37-1,25 (m, 2H).

Приклад 452



N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-((1-(піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

Натрію азид (246 мг, 2,79 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-бромпіперидин-1-карбоксилату (1,00 г, 3,79 ммоль) і натрію йодиду (113 мг, 0,753 ммоль) в N,N-диметилформаміді (20 мл) при кімнатній температурі. Одержаний розчин струшували при 60 °C протягом ночі, дозволяючи охолонути до кімнатної температури. Обережно: реакцію треба проводити за вибухозахисним екраном. Потім реакцію гасили додаванням 10 мл насиченого водного розчину натрію бікарбонату. Одержаний розчин екстрагували за допомогою 2×50 мл етилацетату і органічні шари об'єднували і концентрували під вакуумом. Осад наносили на колонку з силікагелем за допомогою етилацетату/петролейного ефіру (1/4). Це призводило до утворення 800 мг (93 %) трет-бутил-4-азидопіперидин-1-карбоксилату у вигляді безбарвного масла. TLC: R_f = 0,6; етилацетат/петролейний ефір = 1/4.

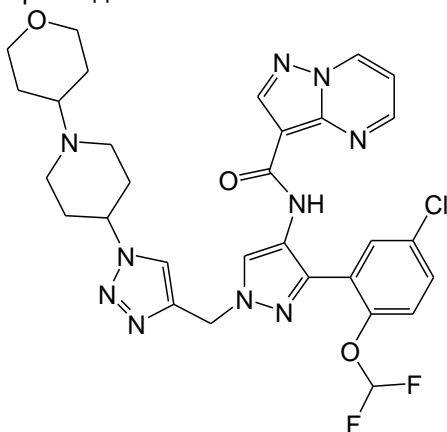
До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (2 г, 4,941 ммоль) в N,N-диметилформаміді (50 мл) додавали Cs₂CO₃ (3,23 г, 9,913 ммоль) і 3-хлорпроп-1-ін (720 мг, 9,663 ммоль). Одержану суміш струшували при 50 °C протягом 5 г і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату. Це призводило до утворення 1,74 г (80 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(проп-2-ін-1-іл)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 23) [M+H]⁺ = 443,0, R_T = 1,45 хв.

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(проп-2-ін-1-іл)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (1,68 г, 3,794 ммоль) в N,N-диметилформаміді (40 мл) додавали DIEA (980,6 мг, 7,587 ммоль), CuI (143,7 мг, 0,755 ммоль), трет-бутил-4-азидопіперидин-1-карбоксилат (858,8 мг, 3,795 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 7 г і концентрували під вакуумом. Осад очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи за допомогою етилацетату. Це призводило до утворення 1,98 г (78 %) трет-бутил-4-[4-[(3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 24) [M+H]⁺ = 669,2, R_T = 1,34 хв.

До розчину трет-бутил-4-[4-[(3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (1,98 г, 2,96 ммоль) в метанолі (30 мл) додавали концентрований водний розчин HCl (15 мл). Одержаний

розчин струшували протягом 5 г при кімнатній температурі. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це призводило до утворення 1,85 г неочищеного продукту, який був достатнім для наступного етапу без подальшого очищення. Невелику частину очищали для характеристики та біологічного уявлення. Неочищений продукт (100 мг) очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка, силікагель; рухома фаза, ACN/H₂O (10 ммоль NH₄HCO₃)=18 % із збільшенням до ACN/H₂O (10 ммоль NH₄HCO₃) = 49 % протягом 9 хв; детектор, УФ 254 нм. Одержували 42,1 мг продукту. Це призводило до утворення 42,0 мг N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[[1-(піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]метил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-a]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (Спосіб 36) [M+H]⁺ = 569,2, R_T = 2,59 хв. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (ppm) 9,69 (s, 1H), 9,34 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,68-8,64 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,2, 7,0 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 5,49 (s, 2 H), 4,58-4,51 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,30-2,25 (br, 1H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H).

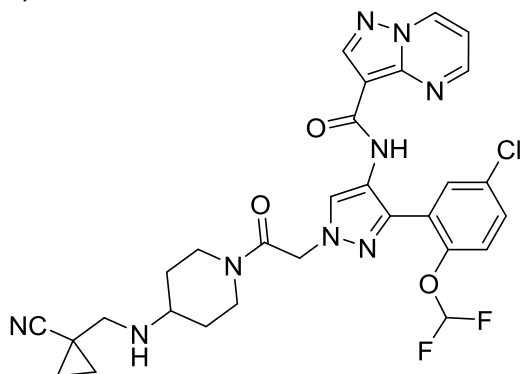
Приклад 457



N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-((1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піперидин-4-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1Н-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[[1-(піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]метил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду гідрохлориду (200 мг, 0,330 ммоль) в дихлорметані (30 мл) додавали оксан-4-он (264,9 мг, 2,646 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (280,8 мг, 1,325 ммоль). Одержаний розчин струшували при кімнатній температурі протягом 6 г і концентрували під вакуумом. Осад наносили на колонку з силікагелем, елюючи за допомогою DCM/MeOH (80:20). Неочищений продукт (150 мг) очищали шляхом препаративної флеш-HPLC в наступних умовах (IntelFlash-1): колонка, силікагель; рухома фаза, ACN/H₂O (10 ммоль NH_4HCO_3) = 20 % із збільшенням до ACN/H₂O (10 ммоль NH_4HCO_3)=49 % протягом 8 хв; детектор, УФ 254 нм. Одержували 56,9 мг продукту. Це призводило до утворення 56,9 мг (26 %) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[[1-[1-(оксан-4-іл)піперидин-4-іл]-1H-1,2,3-триазол-4-іл]метил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS(Спосіб 20) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 653,3$, $R_T = 1,74$ хв. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (ppm) 9,73 (s, 1H), 9,34 (dd, 1H, J = 1,6, 7,2 Hz), 8,67-8,66 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 4,0, 6,8 Hz), 7,06 (t, 1H, J = 73,4 Hz), 5,48 (s, 2H), 4,58-4,45 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,51-2,33 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,70-1,67 ((m, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H).

Приклад 468



N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(((1-ціаноциклопропіл)метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід

До розчину 1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декану (9,80 г, 67,1 ммоль) в дихлорметані (150 мл) в азоті додавали триетиламін (11,2 мл, 80,5 ммоль). Потім суміш охолоджували до 0 °C і додавали до неї по краплях в умовах перемішування 2-хлорацетилхлорид (6,53 мл, 80,5 ммоль) в дихлорметані (50 мл) протягом 1,5 г. Потім суміш струшували протягом ночі, зігріваючи до кімнатної температури в ході процесу. Потім реакцію гасили додаванням 1 н HCl (100 мл). Потім проводили екстракцію за допомогою етилацетату і етилацетатні шари сушили за допомогою порошка безводного сульфату магнію, фільтрували і концентрували, утворюючи 2-хлор-1-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-8-іл)етан-1-он у вигляді коричневого масла (15,44 г). Його використовували без очищення на наступному етапі.

До N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (4,65 г, 11,5 ммоль) і цезію карбонату (10,08 г, 30,94 ммоль) додавали N,N-диметилформамід (40 мл) і струшували при кімнатній температурі протягом 5 хв. До суміші додавали 2-хлор-1-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-8-іл)етан-1-он (5,34 г, 20,2 ммоль) в N,N-диметилформаміді (4,5 мл) і струшували при кімнатній температурі протягом 3,5 г. LC/MS (спосіб 31) показав, що реакція завершена. Потім реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи червоне масло. Потім його розчиняли в 30 мл дихлорметану і очищали шляхом ISCO, використовуючи колонку з силікагелем, елюючи за допомогою 0-100 % етилацетат в гептані протягом 5 хв, а потім 0-15 % метанол в дихлорметані, одержуючи 5,16 г (8,78 ммоль) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-8-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді жовтої пінистої твердої речовини. LC/MS (спосіб 39) $[M+H]^+ = 589,2$, $R_T = 1,91$ хв.

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-8-іл)-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (1,01 г, 1,72 ммоль) в ацетоні (20 мл) додавали п-толуолсульфонову кислоту (359 мг, 2,06 ммоль) і піддавали кип'ятінню із зворотним холодильником протягом 6 г. LC/MS (спосіб 31) показав, що в продукті присутні міnorні кількості вихідного матеріалу. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили водою. Потім проводили екстракцію за допомогою етилацетату, сушили за допомогою порошка безводного сульфату магнію і фільтрували, одержуючи червоне масло. Потім його очищали шляхом ISCO, використовуючи колонку з силікагелем, елюючи за допомогою 0-15 % метанолу в дихлорметані, одержуючи 0,43 г (0,78 ммоль) N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(4-оксо-1-піперидил)етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду у вигляді пінистої твердої речовини білого кольору з жовтуватим відтінком. LC/MS (спосіб 39) $[M+H]^+ = 544,1$, $R_T = 1,91$ хв.

До розчину N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(4-оксо-1-піперидил)етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду (201,7 мг 0,38 ммоль) в дихлорметані (1,0 мл) додавали оцтову кислоту (0,3 мл, 5,24 ммоль). Потім до суміші додавали 1-(амінометил)циклопропанкарбонітрил (47,2 мг, 0,466 ммоль). Потім її струшували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °C і додавали до неї натрію триацетоксиборогідрид (124,1 мг, 0,56 ммоль), струшували протягом 3 г, дозволяючи зігрітися до кімнатної температури в ході процесу. LC/MS (спосіб 31) показав продукт у вигляді основного піку. Реакцію гасили додаванням 2 мл води, а потім 10 мл насиченого розчину натрію бікарбонату. Потім проводили екстракцію дихлорметаном і органічні шари сушили за допомогою порошка безводного сульфату магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи білу тверду речовину. Потім 20,6 мг його очищали шляхом обернено-фазової HPLC, одержуючи 10,2 мг N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(((1-ціаноциклопропіл)метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксаміду. LC/MS (спосіб 38) $[M+H]^+ = 624,2$, $R_T = 2,80$ хв. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9,75 (s, 1H), 9,34 (dd, J = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 73,0 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,71-2,65 (m, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,83 (t, J = 16,2 Hz, 2H), 1,33 1,12 (m, 4H), 0,94 (m, 2H).

Ферментативні аналізи

Ферментативні аналізи JAK проводили наступним чином:

Активність виділеного рекомбінантного кіназного домену JAK1 і JAK2 вимірювали шляхом моніторингу фосфорилування пептиду, одержаного з JAK3 (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg-Leu-Thr-Thr, флуоресцентно міченого на N-кінці 5 карбоксифлуоресцеїном), з використанням методики Caliper LabChip® (Caliper Life Sciences, Хопкінтон, Массачусетс). Для визначення константи інгібування (K_i) сполуки серійно розводили в DMSO і додавали до 50 мкл

кіназним реакціям, що містять очищений фермент (1,5 нМ JAK1 або 0,2 нМ JAK2), 100 мМ буфер HEPES (pH 7,2), 0,015 % Brij-35, 1,5 мкМ пептидний субстрат, АТФ (25 мкМ), 10 мМ MgCl₂, 4 мМ DTT з кінцевої концентрацією DMSO 2 %. Реакції інкубували при 22 °С в 384-лункових поліпропіленових планшетах для мікротитрування протягом 30 хвилин, а потім зупиняли додаванням 25 мкл розчину, що містить EDTA (100 мМ HEPES-буфер (pH 7,2), 0,015 % Brij-35, 150 мМ EDTA), в результаті чого кінцева концентрація EDTA становила 50 мМ. Після закінчення кіназної реакції частку фосфорильованого продукту визначали як частку від загального пептидного субстрату з використанням Caliper LabChip[®] 3000 відповідно до вказівок виробника. Потім визначали значення K_i з використанням моделі сильного зв'язування Morrison (Morrison, JF, Biochim. Biophys. Acta. 185: 269-296 (1969); William, JW and Morrison, JF, Meth. Enzymol., 63: 437-467 (1979)), модифікованої для АТФ-конкурентного інгібування [$K_i = K_{i,app} / (1 + [ATP] / K_{m,app})$].

Аналіз шляху JAK1 на клітинних лініях здійснювали наступним чином:

Інгібіторну активність (EC₅₀) визначали в клітинних аналізах, розроблених для вимірювання JAK1-залежного фосфорилування STAT. Як було зазначено вище, інгібування шляху передачі сигналу IL-4, IL-13 і IL-9 шляхом блокування шляху передачі сигналів Jak/Stat може полегшити симптоми астми в доклінічних моделях запалення легенів (Mathew et al., 2001, J Exp Med 193(9): 1087-1096; Kudlacz et. al., 2008, Eur J. Pharmacol 582(1-3): 154-161).

В одному підході до аналізу клітини еритролейкозу людини TF-1, одержані з Американської колекції типових культур (ATCC; Манассас, Вірджинія), використовували для вимірювання JAK1-залежного фосфорилування STAT6 після стимуляції IL-13. Перед використанням в аналізах клітини TF-1 позбавляли GM-CSF протягом ночі в середовищі OptiMEM (Life Technologies, Гранд-Айленд, Нью-Йорк), доповненим 0,5 % фетальною бичачою сироваткою (FBS), очищеною вугіллем і декстраном, 0,1 мМ замінними амінокислотами (NEAA) і 1 мМ піруватом натрію. Аналізи проводили в 384-лункових планшетах в безсироватковому середовищі OptiMEM з використанням 300000 клітин на лунку. У другому підході до аналізу бронхіальні епітеліальні клітини людини BEAS-2B, одержані з ATCC, висували з щільністю 100000 клітин на лунку в 96-лунковий планшет за один день до експерименту. Аналіз BEAS-2B проводили в повному ростовому середовищі (основне середовище для бронхіальних епітеліальних клітин плюс bulletkit; Lonza; Базель, Швейцарія).

Аналізовані сполуки серійно розводили в співвідношенні 1:2 в DMSO, і потім розводили в співвідношенні 1:50 в середовищі безпосередньо перед використанням. Розведені сполуки додавали до клітин до кінцевої концентрації DMSO 0,2 % та інкубували протягом 30 хв (для аналізу TF-1) або 1 г (для аналізу BEAS-2B) при 37 °С. Потім клітини стимулювали рекомбінантними цитокінами людини в їх відповідних концентраціях EC₉₀, визначених раніше для кожного окремого представника. Клітини стимулювали IL-13 (R & D Systems, Міннеаполіс, Міннесота) протягом 15 хв при 37 °С. Реакції клітин TF-1 зупиняли прямим додаванням 10× буфера для лізису (Cell Signaling Technologies, Денверс, Массачусетс), в той час як інкубування клітин BEAS-2B зупиняли шляхом видалення середовища і додавання 1× буфера для лізису. Одержані зразки заморожували в планшетах при -80 °С. Інгібування фосфорилування STAT6, опосередковане сполукою, вимірювали в клітинних лізатів з використанням методики MesoScale Discovery (MSD) (Гейтерсбєрг, Меріленд). Значення EC₅₀ визначали як концентрацію сполуки, необхідну для 50 % інгібування фосфорилування STAT, щодо часу, виміряного для контролю з DMSO.

В таблиці 2 наведена інформація про JAK1 K_i, JAK2 K_i і IC₅₀ IL-13-pSTAT6 для зазначених прикладів в зазначених таблицях, а також інформація про LCMS (ESI).

Таблиця 2

Пр.№	LCMS (ESI) m/z [M+H] ⁺	Спосіб LCMS	LCMS RT (хв)	JAK1 Ki (мкМ)	JAK2 Ki (мкМ)	IL13-pSTAT6 EC50_TF-1 (мкМ)	IL13-pSTAT6 EC ₅₀ (мкМ)_BEAS-2B
1	488,0	5	2,93	0,00162	0,00046	0,0211	
2	503,3	5	2,32	0,00072	0,00019	0,0052	0,0195
3	570,9	5	2,82	0,00079	0,00081	0,0167	0,0324
4	556,9	5	2,83	0,00066	0,00080	0,5473	
5	585,0	5	2,88	0,00084	0,00078	0,0111	
6	611,1	5	3,02	0,00071	0,00075	0,0059	
7	586,0	5	2,58	0,00110	0,00096	1,0402	
8	585,0	5	3,03	0,09634	0,11951	0,7456	
9	586,0	11	0,90	0,00071	0,00028	0,0156	0,5543
10	571,9	11	0,90	0,00065	0,00032		
11	600,1	11	0,93	0,00105	0,00030	0,0118	
12	599,1	5	2,96	0,00130	0,00117	0,0150	
13	661,1	5	3,38	0,00073	0,00066	0,0220	
14	615,0	5	2,86	0,00114	0,00113	0,3348	
15	659,0	5	3,58	0,00053	0,00093	0,3345	
16	647,0	5	3,24	0,00062	0,00056	0,0081	
17	788,3	5	3,57	0,00071	0,00085	0,0809	
18	682,1	5	2,91	0,00056	0,00056	0,2743	
19	684,2	5	2,85	0,00072	0,00071	0,3792	
20	570,9	5	2,87	0,00051	0,00121	0,3435	
21	570,9	5	2,90	0,00047	0,00116	3,0382	
22	696,1	5	2,87	0,00094	0,00095	0,1575	
23	726,2	5	3,20	0,00070	0,00081	0,0086	
24	584,9	5	2,88	0,00078	0,00202	0,0049	
25	585,0	5	2,90	0,00066	0,00161	0,1214	
26	655,1	5	2,93	0,00077	0,00094	0,0062	
27	677,0	5	2,84	0,00046	0,00055	0,1444	
28	613,1	5	3,06	0,00082	0,00084	0,0035	0,1770
29	584,9	5	2,85	0,00101	0,00176	0,0056	
30	584,9	5	2,85	0,00070	0,00169		
31	663,1	5	2,84	0,00037	0,00053	0,1024	
32	684,4	5	2,87	0,00046	0,00050	0,0985	
33	689,3	5	3,29	0,00066	0,00049	0,0062	0,0485
34	732,2	5	3,00	0,00047	0,00046		
35	766,4	5	2,94	0,00051	0,00073	0,2346	
36	725,3	5	2,99	0,00084	0,00062	0,0576	
37	677,2	5	3,26	0,00110	0,00078	0,0118	
38	629,2	5	2,94	0,00088	0,00078	0,0085	
39	641,2	5	2,86	0,00055	0,00087	0,0066	
40	625,2	5	3,13	0,00065	0,00061	0,0038	0,1280
41	585,2	5	2,86	0,00091	0,00147	0,0080	
42	585,2	5	2,86	0,00069	0,00067	0,0031	
43	647,2	5	3,24	0,00066	0,00036	0,0150	
44	647,2	5	3,24	0,00054	0,00022	0,0067	
45	585,2	5	2,87	0,00074	0,00178	0,0071	0,0245
46	669,3	5	3,14	0,00058	0,00070	0,0082	
47	678,3	5	3,39	0,00033	0,00054	0,0110	
48	585,2	5	2,87	0,00094	0,00185	0,0137	0,0594
49	585,2	5	2,86	0,00050	0,00096	0,0113	
50	643,2	5	2,93	0,00099	0,00074	0,0320	
51	728,3	5	2,99	0,00109	0,00106	0,0779	
52	653,4	5	3,39	0,00065	0,00062	0,0054	0,0388

53	585,2	5	2,85	0,00061	0,00122	0,0109	
54	730,4	5	3,23	0,00076	0,00067	0,0151	
55	697,3	5	3,29	0,00085	0,00072	0,0210	
56	600,1	5	2,90	0,00074	0,00026	0,0069	
57	626,2	5	3,07	0,00059	0,00013	0,0150	
58	704,2	5	3,34	0,00060	0,00033	0,0256	
59	639,2	5	4,10	0,00050	0,00080	0,0037	
60	725,2	5	3,62	0,00110	0,00070	0,0462	
61	585,2	5	2,91	0,00023	0,00068	0,0275	0,0324
62	585,2	5	2,91	0,00207	0,00268	0,0558	0,0892
63	612,2	5	2,84	0,00034	0,00070	0,0057	0,0122
64	545,0	5	2,81	0,00066	0,00084		
65	559,0	5	2,89	0,00054	0,00069	0,0094	
66	545,0	5	2,84	0,00058	0,00178	0,0356	0,3345
67	573,0	5	2,88	0,00089	0,00187	0,0146	0,0715
68	617,0	5	2,98	0,00074	0,00168	0,0134	
69	599,1	5	2,95	0,00086	0,00245	0,0204	
70	587,0	5	2,94	0,00067	0,00238	0,0161	
71	587,0	5	3,01	0,00106	0,00466		
72	587,1	5	3,01	0,00117	0,00407	0,0072	
73	617,1	5	3,01	0,00071	0,00171		
74	603,1	5	2,87	0,00097	0,00242	0,0385	
75	587,9	11	0,91	0,00066	0,00061	0,0787	
76	630,2	11	0,89	0,00050	0,00052		
77	630,2	11	0,88	0,00060	0,00051	0,2095	
78	587,9	12	1,18	0,00208	0,00138	0,0524	
79	587,9	12	1,18	0,00454	0,00211	0,1582	
80	663,2	5	3,26	0,00043	0,00087	0,0049	
81	545,1	5	2,92	0,00535	0,00324	0,2532	
82	602,2	5	3,01	0,00117	0,00053	0,0087	
83	559,2	5	2,84	0,00107	0,00159	0,0423	0,1425
84	599,2	5	3,02	0,00091	0,00147	0,0246	
85	663,3	5	3,37	0,00086	0,00166	0,0153	0,1003
86	664,3	5	3,10	0,00072	0,00160	0,0252	
87	598,2	5	2,97	0,00040	0,00073	0,0154	0,0140
88	672,2	5	3,03	0,00172	0,00191	0,2987	
89	649,2	5	3,38	0,00088	0,00145	0,0227	
90	679,3	5	3,12	0,00095	0,00131	0,0233	
91	665,2	5	3,10	0,00075	0,00115	0,1487	
92	683,2	5	3,50	0,00092	0,00203	0,0556	
93	717,3	5	3,63	0,00128	0,00258	0,0959	
94	697,3	5	3,57	0,00120	0,00207	0,0424	0,0931
95	693,3	5	3,38	0,00080	0,00260	0,0173	
96	643,3	5	2,90	0,00063	0,00140	0,0041	
97	731,3	5	3,70	0,00116	0,00197	0,1869	
98	649,3	5	3,22	0,00079	0,00181	0,0038	0,0381
99	641,2	5	4,39	0,00040	0,00076	0,0017	0,0305
100	679,3	5	3,35	0,00084	0,00201	0,0054	
101	669,3	5	3,63	0,00067	0,00177	0,0165	
102	699,2	5	3,71	0,00062	0,00110	0,0085	0,0347
103	731,3	5	5,49	0,00398	0,00795	0,2649	
104	757,2	5	3,65	0,00093	0,00211	0,0202	
105	757,2	5	3,52	0,00145	0,00317	0,0500	
106	713,3	5	3,48	0,00109	0,00229	0,0155	
107	713,2	5	3,55	0,00097	0,00249	0,0176	
108	735,4	5	3,81	0,00247	0,00366	0,0431	
109	719,5	5	3,64	0,00322	0,00730	0,0429	
110	693,5	5	3,51	0,00104	0,00203	0,0089	0,0875

UA 121658 C2

111	739,4	5	4,00	0,00310	0,01061	0,2030	
112	693,4	5	3,38	0,00045	0,00101	0,0963	
113	741,4	5	3,74	0,00119	0,00215	0,0306	
114	680,4	5	3,43	0,00052	0,00134	0,0153	
115	683,3	5	5,43	0,00128	0,00248	0,0577	
116	717,3	5	5,38	0,00376	0,00704	0,0233	
117	725,4	5	3,97	0,00051	0,00113	0,0086	0,0546
118	731,4	5	4,01	0,00257	0,00445	0,1001	0,3030
119	727,2	5	3,45	0,00121	0,00051	0,0208	
120	705,4	5	3,78	0,00030	0,00023	0,1179	
121	717,3	5	3,56	0,00024	0,00031	0,1397	
122	727,3	5	3,43	0,00027	0,00017	0,0249	
123	677,3	5	3,49	0,00223	0,00163	0,0076	0,0487
124	691,3	5	3,48	0,00121	0,00290	0,0879	0,5355
125	707,4	5	3,55	0,00061	0,00220	0,0117	
126	683,3	5	3,40	0,00063	0,00180	0,0149	
127	721,4	5	3,80	0,00078	0,00244	0,0724	
128	717,3	5	3,51	0,00112	0,00309	0,0425	
129	677,3	5	3,46	0,00114	0,00333	0,0142	
130	699,3	5	3,50	0,00110	0,00291	0,0323	
131	745,3	5	3,46	0,00107	0,00268	0,0237	
132	703,3	5	4,87	0,00057	0,00127	0,0031	0,0973
133	731,3	5	5,56	0,00651	0,00833		
134	637,2	5	3,09	0,00033	0,00069	0,0023	0,0118
135	681,3	5	3,32	0,00052	0,00115	0,0269	
136	574,0	12	1,18	0,00064	0,00025	0,0367	
137	632,0	11	0,94	0,00053	0,00072		
138	560,2	11	0,87	0,00052	0,00026		
139	588,2	5	2,93	0,00078	0,00036	0,0402	
140	617,9	11	0,88	0,00046	0,00039	0,0293	
141	632,1	11	0,90	0,00068	0,00059	0,0150	
142	587,0	5	2,91	0,00165	0,00038	0,0363	
143	656,1	5	3,47	0,00076	0,00018	0,0204	
144	628,0	7	0,98	0,00054	0,00017	0,0128	0,0213
145	664,0	9	1,26	0,00057	0,00016	0,0148	
146	628,0	9	1,20	0,00045	0,00013	0,0039	
147	658,0	9	1,19	0,00055	0,00014	0,0118	
148	616,0	11	0,99	0,00064	0,00010	0,0094	
149	601,9	13	1,75	0,00081	0,00020	0,0083	0,0198
150	602,0	11	0,98	0,00073	0,00017	0,0201	
151	678,0	11	1,04	0,00200	0,00042	0,0938	
152	657,3	5	3,03	0,00108	0,00019	0,0119	
153	629,2	5	2,91	0,00155	0,00027	0,0365	
154	628,3	5	3,06	0,00142	0,00023	0,0027	
155	613,2	5	3,01	0,00156	0,00024	0,0051	
156	601,2	5	3,05	0,00153	0,00019	0,0318	
157	559,1	5	2,93	0,00132	0,00075	0,0092	
158	615,3	5	2,47	0,00212	0,00026	0,0388	
159	631,2	5	2,53	0,00232	0,00024	0,0578	
160	573,3	5	2,90	0,00302	0,00039	0,0193	
161	663,3	5	2,92	0,00123	0,00013	0,0223	
162	588,1	5	2,93	0,00059	0,00018	0,0154	
163	629,1	5	2,99	0,00069	0,00019	0,0073	
164	643,1	5	3,13	0,00044	0,00006	0,0056	
165	574,2	5	2,88	0,00038	0,00015	0,0069	
166	719,4	5	3,60	0,00091	0,00026	0,0229	
167	678,3	5	3,49	0,00053	0,00018	0,0197	
168	587,3	5	3,03	0,00147	0,00029	0,0077	

UA 121658 C2

169	643,2	5	3,03	0,00116	0,00022	0,0068	
170	573,3	5	2,86	0,00167	0,00025	0,0114	
171	516,9	11	0,98	0,00072	0,00017	0,0219	
172	530,9	11	0,99	0,00088	0,00015	0,0159	
173	642,3	5	3,00	0,00058	0,00013	0,0048	
174	559,1	5	3,27	0,00067	0,00009	0,0123	
175	617,2	5	3,32	0,00078	0,00013	0,0134	
176	561,2	5	2,96	0,00068	0,00012	0,0127	
177	623,2	5	3,02	0,00045	0,00009	0,0150	
178	593,2	5	3,43	0,00123	0,00043	0,0839	
179	635,2	5	3,79	0,00304	0,00090	0,1302	
180	637,3	5	3,65	0,00125	0,00035	0,0384	
181	679,3	5	3,79	0,00199	0,00048	0,0956	
182	502,9	12	1,23	0,00049	0,00020	0,0089	
183	502,9	11	1,00	0,00049	0,00023	0,0068	
184	547,3	11	1,00	0,00076	0,00018	0,0035	
185	489,1	11	0,91	0,00059	0,00031		
186	488,9	12	1,10	0,00071	0,00020	0,0123	
187	742,4	5	3,94	0,00705	0,00903		
188	548,1	5	3,20	0,00126	0,00084	0,0058	0,0349
189	587,2	5	3,19	0,00259	0,00161	0,0053	0,0200
190	562,1	5	3,18	0,00269	0,00202	0,0146	0,0098
191	576,1	5	3,29	0,00293	0,00292	0,0105	
192	638,2	5	3,73	0,00500	0,00372	0,2723	
193	619,1	5	3,03	0,00223	0,00146	0,0235	
194	578,2	5	3,15	0,00228	0,00144	0,0174	
195	560,1	5	3,07	0,00136	0,00086	0,0165	
196	596,1	5	3,71	0,00174	0,00105	0,0174	
197	586,3	5	3,10	0,00089	0,00086	0,0062	
198	616,1	5	5,36	0,00272	0,00217	0,0291	
199	590,3	5	3,51	0,00122	0,00107	0,0073	
200	618,2	5	3,17	0,00124	0,00107	0,0059	0,0254
201	624,2	5	3,55	0,00505	0,00376	0,1837	
202	727,4	5	4,89	0,00110	0,00182	0,0158	
203	655,3	5	3,96	0,00548	0,00415		
204	766,4	5	3,77	0,00200	0,00141	0,0079	0,1715
205	520,2	5	3,02	0,00080	0,00058	0,0044	0,0338
206	610,2	5	3,64	0,01404	0,00867		
207	560,1	5	3,26	0,00101	0,00069	0,0236	
208	588,0	5	5,29	0,00138	0,00108	0,0335	
209	503,0	5	3,16	0,00078	0,00028	0,0074	0,0415
210	545,1	5	3,48	0,00016	0,00010	0,2397	
211	570,9	5	2,86	0,00110	0,00138	0,0209	
212	585,1	5	2,92	0,00091	0,00193	0,0306	
213	615,2	5	2,97	0,00149	0,00234		
214	556,9	5	2,82	0,00117	0,00129		
215	630,2	12	1,12	0,00133	0,00126		
216	585,0	5	2,87	0,00113	0,00182	0,0125	
217	570,9	5	2,87	0,00107	0,00137		
218	585,0	5	2,92	0,00101	0,00308	0,0756	
219	556,9	5	2,87	0,00056	0,00128	1,0320	
220	556,9	5	2,84	0,00122	0,00271	1,1706	
221	570,9	5	2,88	0,00092	0,00168	0,1305	
222	599,0	5	2,94	0,00054	0,00159	0,0289	
223	584,9	5	2,94	0,00044	0,00072	0,1867	
224	599,0	5	2,96	0,00056	0,00147	0,0193	
225	641,3	5	3,15	0,00039	0,00129	0,0050	0,0423
226	816,4	5	3,59	0,00041	0,00111	0,0415	

UA 121658 C2

227	545,1	5	2,89	0,00055	0,00093	0,0036	0,0271
228	575,1	5	2,84	0,00047	0,00089	0,0111	0,0655
229	589,1	5	2,98	0,00038	0,00084	0,0033	0,0516
230	589,1	5	2,84	0,00061	0,00071		
231	619,2	5	2,85	0,00054	0,00118		
232	637,1	5	3,05	0,00074	0,00146		
233	559,1	5	2,89	0,00078	0,00143	0,0100	0,0181
234	575,0	5	2,83	0,00058	0,00122		
235	575,1	5	2,82	0,00058	0,00108	0,0213	0,1140
236	607,0	5	4,68	0,00041	0,00074		
237	632,1	5	4,47	0,00032	0,00076		
238	646,1	5	3,32	0,00045	0,00055		0,0218
239	559,1	5	2,87	0,00155	0,00238	0,0086	
240	589,1	5	2,88	0,00100	0,00168		
241	585,1	5	2,98	0,00087	0,00125		
242	571,0	5	2,89	0,00095	0,00103		
243	560,0	5	2,88	0,00049	0,00036		
244	589,9	11	0,90	0,00049	0,00024		
245	604,0	11	0,94	0,00035	0,00022		
246	573,9	11	0,91	0,00108	0,00057	0,0488	
247	574,1	11	0,91	0,00055	0,00030		
248	600,2	11	0,94	0,00062	0,00039		
249	545,9	12	1,09	0,00073	0,00044	0,0323	
250	572,0	11	0,89	0,00139	0,00048		
251	574,0	11	1,01	0,00083	0,00046		
252	571,9	11	0,99	0,00081	0,00015	0,0430	
253	652,3	5	3,35	0,00056	0,00041	0,0183	
254	499,0	5	3,87	0,00163	0,00077	0,1174	
255	555,1	5	3,39	0,00056	0,00040	0,0862	
256	585,2	5	3,45	0,00131	0,00095	0,0920	
257	603,1	5	4,28	0,00293	0,00210	1,0000	
258	596,1	5	3,46	0,00117	0,00072	0,0710	
259	624,2	5	3,29	0,00093	0,00056	0,0130	
260	562,1	5	2,56	0,00774	0,00265	0,0685	
261	569,1	5	3,62	0,01790	0,01024		
262	560,1	5	2,85	0,00584	0,00173	0,0627	
263	519,0	5	3,23	0,00150	0,00203	0,0192	
264	574,1	5	3,06	0,00269	0,00238	0,0198	
265	576,1	5	3,09	0,00363	0,00429	0,0228	
266	575,2	5	3,64	0,00024	0,00010	0,0059	
267	576,1	5	3,50	0,00066	0,00062	0,0358	
268	546,1	5	3,68	0,00049	0,00046	0,0055	
269	545,9	5	3,55	0,00033	0,00083		
270	547,0	11	1,01	0,00024	0,00020		
271	517,2	11	1,06	0,00021	0,00013		
272	576,0	5	3,30	0,00033	0,00078		
273	577,1	12	1,17	0,00049	0,00023		
274	560,0	5	3,58	0,00034	0,00091	0,0032	0,0131
275	590,1	5	3,54	0,00031	0,00089		
276	623,1	5	3,05	0,00023	0,00018		
277	562,0	5	3,43	0,00051	0,00083		
278	546,0	5	3,51	0,00024	0,00063		0,0050
279	651,2	12	1,35	0,00039	0,00022		
280	560,0	5	3,69	0,00039	0,00081	0,0043	0,0215
281	631,0	5	4,75	0,00048	0,00045	0,0022	
282	567,0	11	1,10	0,00017	0,00012		
283	646,1	11	1,19	0,00055	0,00029		
284	528,0	5	4,28	0,00015	0,00037	0,0016	0,0125

UA 121658 C2

285	637,1	11	1,20	0,00061	0,00047		
286	637,0	11	1,23	0,00054	0,00026		
287	552,0	5	4,22	0,00035	0,00065		
288	532,0	5	3,77	0,00058	0,00111	0,0028	0,0363
289	622,0	5	4,22	0,00030	0,00038		
290	547,0	11	1,04	0,00024	0,00011		
291	546,0	5	3,69	0,00054	0,00055	0,0036	0,0317
292	503,0	5	4,52	0,00039	0,00040	0,0014	0,0210
293	546,0	5	3,83	0,00029	0,00038	0,0030	0,0081
294	506,0	5	3,00	0,00089	0,00057	0,0062	0,0367
295	463,0	5	2,81	0,00049	0,00021	0,0055	0,0345
296	531,2	5	3,10	0,00026	0,00021	0,0056	0,0283
297	489,1	5	2,87	0,00032	0,00007	0,0071	0,0308
298	503,2	5	2,93	0,00052	0,00018	0,0044	0,0215
299	595,2	5	3,08	0,00038	0,00039	0,0041	0,0104
300	615,0	5	4,42	0,00028	0,00018	0,0040	0,0142
301	581,2	5	3,22	0,00033	0,00036	0,0034	0,0095
302	635,2	5	3,27	0,00060	0,00111	0,0162	
303	703,3	5	5,09	0,00190	0,00328	0,0784	
304	475,1	17	6,52	0,00078	0,00039	0,0059	0,0469
305	489,1	18	7,75	0,00061	0,00032	0,0109	0,0426
306	534,2	14	1,13	0,00115	0,00054	0,0062	0,0659
307	574,2	15	2,23	0,00145	0,00059	0,0061	0,0250
308	530,1	5	4,27	0,00024	0,00055	0,0015	0,0236
309	534,1	16	2,68	0,00134	0,00047	0,0163	0,0490
310	589,2	26	0,82	0,00052	0,00059		8,8300
311	589,1	25	0,85	0,00125	0,00073		2,6000
312	522,2	20	2,5	0,00040	0,00032		0,0719
313	538,2	20	2,7	0,00021	0,00021		0,0218
314	539,2	20	2,53	0,00062	0,00039		0,0995
315	539,1	25	1,45	0,00072	0,00040		0,0823
316	635	21	1,56	0,00048	0,00104		0,1420
317	587,1	25	1,8	0,00064	0,00116		0,0229
318	615,2	25	0,93	0,00056	0,00111		0,0283
319	573,2	20	2,86	0,00050	0,00086		0,0577
320	621	21	1,53	0,00031	0,00060		0,0473
321	644,2	20	2,34	0,00040	0,00090		0,0133
322	603,2	20	2,83	0,00031	0,00080		0,0411
323	503,1	20	1,65	0,00068	0,00033		0,0209
324	531,2	20	2,67	0,00095	0,00161		0,0566
325	616,3	20	2,41	0,00041	0,00103		0,0651
326	554,2	20	2,79	0,00021	0,00028		0,0070
327	554,2	20	1,58	0,00025	0,00020		0,0077
328	554,2	20	1,58	0,00021	0,00023		0,0102
329	617,2	24	1,53	0,00030	0,00076		0,0115
330	643,2	25	1,49	0,00039	0,00088		0,0343
331	617,1	25	1,51	0,00039	0,00077		0,0176
332	631,2	28	0,89	0,00049	0,00091		0,0692
333	700,2	24	2,21	0,00069	0,00196		0,0065
334	714,2	24	2,42	0,00069	0,00181		0,0061
335	714,2	24	1,94	0,00084	0,00222		0,0121
336	687,2	28	0,86	0,00049	0,00105		0,0145
337	728,2	24	1,87	0,00083	0,00252		0,0232
338	645,2	24	2,97	0,00036	0,00116		0,0177
339	701,2	20	0,92	0,00041	0,00101		0,0094
340	659,2	28	1,23	0,00044	0,00179		0,0090
341	671,3	20	1,58	0,00053	0,00262		0,5340
342	574,1	28	1,11	0,00019	0,00020		1,8100

343	588,2	20	2,79				
344	657,2	24	1,68	0,00070	0,00190		0,0484
345	645,2	24	1,64	0,00059	0,00147		0,0166
346	584,2	20	2,23	0,00037	0,00031		0,1150
347	629,1	28	1,44	0,00039	0,00076		0,0307
348	629,2	20	1,55	0,00040	0,00102		0,0120
349	628,2	20	2,2	0,00055	0,00165		0,0155
350	642,2	24	1,55	0,00043	0,00142		0,0094
351	627,1	24	1,55	0,00046	0,00094		0,0365
352	655,2	20	1,91	0,00033	0,00075		0,0124
353	603,1	28	0,81	0,00032	0,00036		3,6100
354	604,3	20	2,08	0,00072	0,00105		0,0240
355	604,3	20	2,08	0,00332	0,00372		0,0678
356	604,3	20	2,08	0,00264	0,00237		0,0396
357	604,3	20	2,08	0,00122	0,00106		0,0216
358	504,2	20	1,38	0,00093	0,00066		0,0133
359	504,2	20	1,71	0,00385	0,00270		0,0309
360	504,2	20	1,38	0,00469	0,00170		0,0366
361	504,2	20	1,71	0,00294	0,00205		0,0273
362	625,3	20	1,68	0,00504	0,00327		
363	597,2	20	2,72	0,00415	0,00121		3,7800
364	631,2	25	1,89	0,00077	0,00160		0,0952
365	603,1	25	1,39	0,00041	0,00055		7,5600
366	574,2	20	2,7	0,00107	0,00099		0,3120
367	529,2	20	2,42	0,00083	0,00050		0,0352
368	539,1	25	0,87	0,00072	0,00051		0,0560
369	476,2	20	2,53	0,00113	0,00125		0,0093
370	490,1	28	0,84	0,00137	0,00137		0,0402
371	490,1	28	0,86	0,00114	0,00119		0,0146
372	605,2	20	1,61	0,00025	0,00051		0,0197
373	573,2	20	1,8	0,00070	0,00124		0,0342
374	585,2	20	2,4	0,00045	0,00088		0,0295
375	559,2	25	1,63	0,00075	0,00154		0,0716
376	559,2	20	2,23	0,00066	0,00103		0,0325
377	573,2	25	0,97	0,00056	0,00130		0,0528
378	573,2	20	2,51	0,00093	0,00160		0,0874
379	602,2	25	0,89	0,00086	0,00233		0,0755
380	612,1	25	1,7	0,00030	0,00068		0,0481
381	546,1	28	0,82	0,00107	0,00055		0,0298
382	629,1	28	0,81	0,00034	0,00075		0,0257
383	602,2	20	3,66	0,00039	0,00066		0,2770
384	552,1	25	1,16	0,00030	0,00023		0,1390
385	552,1	25	1,15	0,00045	0,00030		0,1630
386	520,1	28	0,85	0,00106	0,00056		0,0297
387	520,1	28	0,82	0,00124	0,00046		0,0107
388	685,2	25	1,05	0,00051	0,00242		0,0241
389	699,2	28	0,95	0,00040	0,00216		0,0175
390	560,2	28	0,94	0,00128	0,00084		0,0424
391	659,2	28	0,9	0,00091	0,00249		0,0206
392	615	28	0,99	0,00040	0,00077		0,0261
393	615,2	20	1,84	0,00038	0,00089		0,0115
394	544	23	2,37	0,00087	0,00061		0,0311
395	557,1	23	1,76	0,00129	0,00096		0,0224
396	580,1	20	2,76	0,00329	0,00129		0,0382
397	617,2	20	2,68	0,00028	0,00077		0,0270
398	656,4	20	1,45	0,00050	0,00145		0,0183
399	518,1	23	1,46	0,00090	0,00039		0,0232
400	644,3	20	2,38	0,00058	0,00173		0,0309

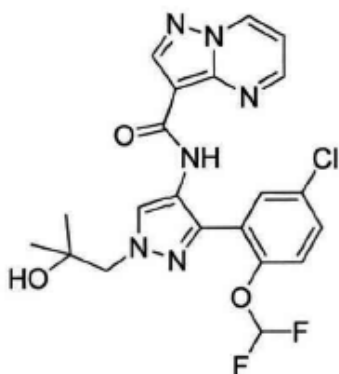
401	630,2	20	2,34	0,00075	0,00203		0,1520
402	518,2	20	1,45	0,00083	0,00040		0,0187
403	548,2	35	2,28	0,00146	0,00071		0,0283
404	506,1	24	2,41	0,00168	0,00061		0,0078
405	546,2	24	1,96	0,00173	0,00068		0,0257
406	584,3	20	2,32	0,00046	0,00099		0,0333
407	628,3	20	1,41	0,00036	0,00071		0,1720
408	642,2	30	0,93	0,00059	0,00229		0,1210
409	624,1	32	1,65	0,00036	0,00089		0,0196
410	629,3	20	1,46	0,00060	0,00125		0,0183
411	504,2	24	2,57	0,00170	0,00043		0,0228
412	546,2	24	1,68	0,00170	0,00096		0,0395
413	626,4	33	1,24	0,00025	0,00074		0,0209
414	638,3	29	1,56	0,00030	0,00076		0,0182
415	528,1	32	2,21	0,00299	0,00209		0,0460
416	642,5	31	1,35	0,00041	0,00084		0,0316
417	531,2	35	2,3	0,00291	0,00137		0,0934
418	544,2	24	2,36	0,00243	0,00080		0,0609
419	612,4	33	1,23	0,00041	0,00106		0,0313
420	595,4	33	1,43	0,00057	0,00081		0,0301
421	581,4	34	2,44	0,00065	0,00089		0,0498
422	528,2	20	1,59	0,00089	0,00177		0,0610
423	684,4	19	1,86	0,00073	0,00279		0,0312
424	670,3	20	1,5	0,00112	0,00344		0,0987
425	670,4	20	2,51	0,00060	0,00164		0,0411
426	656,3	20	1,46	0,00053	0,00125		0,0394
427	713,3	25	0,95	0,00042	0,00125		0,0224
428	713,3	25	0,9	0,00079	0,00251		0,0453
429	615,2	20	1,45	0,00048	0,00099		0,0074
430	571,2	25	1,11	0,00051	0,00077		0,0058
431	624,2	24	1,76	0,00029	0,00074		0,0029
432	629,2	20	2,68	0,00040	0,00120		0,0326
433	645,2	24	1,58	0,00042	0,00116		0,0360
434	631,2	20	1,52	0,00031	0,00067		0,0187
435	652,2	24	2,9	0,00034	0,00098		0,0074
436	610,1	24	2,73	0,00025	0,00075		0,0103
437	601,2	24	1,46	0,00038	0,00088		0,0126
438	659,1	25	1,06	0,00059	0,00192		0,0150
439	571,2	20	1,49	0,00071	0,00078		0,0353
440	585,2	24	1,59	0,00046	0,00054		0,0068
441	629,4	20	2,54	0,00052	0,00148		0,0084
442	629,2	20	2,68	0,00033	0,00084		0,0194
443	647,1	24	1,34	0,00023	0,00063		0,0663
444	557,2	20	1,45	0,00076	0,00089		0,0540
445	628,4	20	1,43	0,00035	0,00087		0,3000
446	610,3	20	2,46	0,00045	0,00130		0,0121
447	627,2	25	0,96	0,00049	0,00125		0,0161
448	642,2	24	1,43	0,00036	0,00088		0,0425
449	629,3	20	1,46	0,00038	0,00110		0,0136
450	627,2	25	0,97	0,00037	0,00097		0,0126
451	629,3	20	2,29	0,00045	0,00156		0,0201
452	569,2	36	2,59	0,00071	0,00065		0,0809
453	673,3	25	1,14	0,00041	0,00130		0,0304
454	583,2	24	1,58	0,00040	0,00023		0,0235
455	639,2	24	2,47	0,00030	0,00015		0,0210
456	612,2	20	1,49	0,00049	0,00111		0,0410
457	653,3	20	1,74	0,00045	0,00026		0,0156
458	629,2	20	2,53	0,00047	0,00090		0,0081

459	615,2	20	1,46	0,00030	0,00072		0,0075
460	660,2	24	1,63	0,00039	0,00110		0,0068
461	598,2	20	2,34	0,00040	0,00084		0,0117
462	638,1	23	2,55	0,00038	0,00086		0,0108
463	623,1	25	1,28	0,00031	0,00070		0,0070
464	626,3	20	2,41	0,00049	0,00141		0,0095
465	640,2	25	2,94	0,00024	0,00056		0,0114
466	626,2	24	1,85	0,00027	0,00074		0,0140
467	639,2	37	3,15	0,00024	0,00064		0,0075
468	624,2	38	2,8	0,00036	0,00092		0,0060

порожньо: Не визначено

Аналіз кліренсу

- У деяких випадках високий системний кліренс лікарської речовини може бути корисним. Наприклад, при лікуванні легеневих захворювань може бути корисним мати високі концентрації препарату в легенях, при цьому більш низькі концентрації в крові або периферичних органах. У таких випадках може бути переважним введення лікарської речовини з високим системним кліренсом шляхом інгаляційного доставлення. Такий підхід може максимізувати фармакологічну активність лікарської речовини в легких, при цьому звівши до мінімуму можливу токсичність відносно мішені в інших частинах організму. Функціональні групи, приєднані до 5-хлор-2-дифторметоксифенілпіразолопіримідинового остова, впливають на системний кліренс. Наприклад, сполука і має значення внутрішньовенного (IV) кліренсу у миші 5,3 мл/хв/кг або 6 % від печінкового кровотоку миші. Репрезентативні значення внутрішньовенного кліренсу у миші для прикладів, наведених в даному винаході, наведені в таблиці 3.



Сполука і.

Таблиця 3

Значення внутрішньовенного кліренсу у миші для сполук згідно з даним винаходом

Приклад №	Внутрішньовенний кліренс у миші, мл/хв/кг	Внутрішньовенний кліренс у миші, % від печінкового кровотоку
2	580	>100 %
3	216	>100 %
59	39	43 %
63	139	>100 %
67	205	>100 %
85	55	61 %
98	178	>100 %
99	234	>100 %
102	140	>100 %
134	222	>100 %
198	326	>100 %
205	46	51 %
209	64	71 %
233	153	>100 %
278	133	>100 %
284	219	>100 %
294	95	>100 %
313	51	57 %
338	>200	>100 %
348	143	>100 %
372	93	>100 %
397	141	>100 %
466	72	80 %
468	140	>100 %

Самок мишей BALB/c одержували з Charles River Labs (Холлістер, Каліфорнія, США). Дванадцяти тваринам вводили одну внутрішньовенну дозу сполук 1 мг/кг через хвостову вену. Репрезентативний розчин дози готували наступним чином: сполуку розчиняли в суміші 5 % диметилсульфоксиду (DMSO), 35 % поліетиленгліколь (ПЕГ 400) і 60 % води (об/об/об), відповідно, і вводили в об'ємі дозування 5 мл/кг. Миші важили приблизно 20-25 г на початку дослідження. Після внутрішньовенного введення сполук у кожної тварини двічі забирали кров шляхом ретроорбітальної і серцевої пункції. Моменти часу для ФК являли собою моменти через 2 хв, 5 хв, 15 хв, 30 хв, 1 г, 2 г, 4 та 8 годин після введення дози. Зразки плазми зберігали приблизно при -80 °C до тих пір, поки їх не розморожували для аналізу LC-MS/MS. Фармакокінетичний аналіз даних проводили на середніх даних "концентрація в плазмі - час" і ФК-параметри визначали шляхом некомпартментного способу з використанням WinNonlin® Enterprise, версії 5.2.1 (Pharsight Corporation; Маунтін-В'ю, Каліфорнія).

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука, вибрана з групи, що складається з наступних:

N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(4-піперидил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(4-піперидил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-метил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-гексагідро-1H-піроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-етил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- N-[1-[1-(4-аміно-4-оксобутил)-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[1-(азепан-4-іл)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
5 2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(1-метилазепан-4-іл)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[1-[1-[(1-ацетил-4-піперидил)метил]-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]-2-амінопіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(1-ізобутил-4-піперидил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
10 етил-4-[4-[4-[(2-амінопіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніл)аміно]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-1-іл]-1-піперидил]бутаноат,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-(3-гідроксипропіл)-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
15 2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-(3-метилсульфонілпропіл)-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[1-(1-бензил-4-піперидил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-(4-фенілбутил)-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
20 2-аміно-N-[1-[1-(2-бензилоксіетил)-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[1-[4-(2-фенілетокси)бутил]-4-піперидил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
25 2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S)-1-метилпіролідин-3-іл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R)-1-метилпіролідин-3-іл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(1-метил-4-піперидил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
30 2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R)-піролідин-3-іл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S)-піролідин-3-іл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
35 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[4-[4-[(1-ціаноциклогексил)метилметиламіно]піперидин-1-карбоніл]феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[2-ціаноетил(метил)аміно]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
40 N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[(диметиламіно)метил]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[2-(диметиламіно)етил]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
45 N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[метил(2-фенілетил)аміно]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[2-[4-[(4-аміно-4-оксобутил)-метиламіно]-1-піперидил]-4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(3-фторазетидин-1-іл)-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
50 N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[3-(1-піперидил)азетидин-1-іл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
55 N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[4-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[метил(2,2,2-трифторетил)аміно]-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[2-[4-[бутил(метил)аміно]-1-піперидил]-4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
60

- [illegible]

- N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(3-гідроксипропіл)піперазин-1-іл]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-(2-гідроксіетоксі)етил]піперазин-1-іл]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

5 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-метилсульфонілетил)піперазин-1-іл]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(3R)-3-(гідроксиметил)-4-метилпіперазин-1-іл]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

10 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(3S)-3-(гідроксиметил)-4-метилпіперазин-1-іл]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етил]піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

15 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(4-ціанофеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]піразол-
4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[(4-ціанофеніл)метил]піперазин-1-іл]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

20 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-гідроксіетил)-1,4-діазепан-1-іл]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[1-[2-(1,3,4,6,7,8,9,9а-октагідропріrido[1,2-а]пазирин-2-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-
(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

25 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(1S,5R)-8-метил-3,8-діазабіцикло[3,2,1]октан-3-іл]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-
4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

30 2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-метил-1,4-діазепан-1-іл)-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

35 2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-оксо-2-піперазин-1-ілетил)піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

40 2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(1S,4S)-5-метил-2,5-
діазабіцикло[2,2,1]гептан-2-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(3R,5S)-3,5-диметилпіперазин-1-іл]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

45 2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(1R,4R)-5-метил-2,5-
діазабіцикло[2,2,1]гептан-2-іл]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[4-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл]феніл]тіазол-
5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-(4-піридил)тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-
карбоксамід,

50 N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[(диметиламіно)метил]феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-
а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[(3-фторазетидин-1-іл)метил]феніл]тіазол-5-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

55 N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[(3,3-дифторазетидин-1-іл)метил]феніл]тіазол-5-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]тіазол-5-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]тіазол-5-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

60

- [illegible]

- 2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-морфоліно-2-оксоетил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[[1-(гідроксиметил)циклопропіл]метиламіно]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 5 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(1-гідроксициклопентил)метил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[[1-(гідроксиметил)циклопропіл]метиламіно]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2-метоксіетиламіно)етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 10 2-аміно-N-[1-(2-аміноетил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(1S,3R)-3-(метиламіно)циклогексил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 15 2-аміно-N-[1-(3-аміноциклобутил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[3-(метиламіно)циклобутил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[етил-[(2-метил-4-піридил)метил]аміно]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 20 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(2-хлор-4-піридил)метилетиламіно]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[етил(3-піридилметил)аміно]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 25 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[4-[4-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл]феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[4-[4-[метил(2,2,2-трифторетил)аміно]піперидин-1-карбоніл]феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[1-(3-аміно-3-імінопропіл)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 30 N-[1-(4-аміно-4-імінобутил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 етил-2-[2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]етиламіно]ацетат,
 35 циклопентил-2-[2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]етиламіно]ацетат,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(1-піперидил)етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 етил-(2S)-2-аміно-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоніламіно)піразол-1-іл]бутаноат,
 40 2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]оцтова кислота,
 2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)піперидин-4-іл]аміно]оцтова кислота,
 45 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[2-(метилсульфаніл)етил]аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[1-[2-(бензиламіно)етил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(піридин-2-ілметил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 50 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(піридин-4-ілметил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(1-фенілетил)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 55 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-метилпропіл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(4-пропілпіперазин-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 60

[illegible]

- N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]піперидин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-оксо-2-[4-[(5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)метил]піперазин-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 5 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-[метил[(5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)метил]аміно]піперидин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]пропанова кислота,
 10 трет-бутил-(3R,4R)-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат,
 (3S,4S)-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат,
 (3R,4R)-3-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат,
 15 трет-бутил-(3S,4S)-3-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R,4R)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 20 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S,4S)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R,4R)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S,4S)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 25 етил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)(піридин-3-ілметил)аміно]ацетат,
 2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)(піридин-3-ілметил)аміно]оцтова кислота,
 30 етил-2-[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]ацетат,
 2-[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]оцтова кислота,
 етил-2-(4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-іл)ацетат,
 35 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(1,3-оксазол-2-ілметил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(піридин-3-ілметил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 40 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(метиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(диметиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(етиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 45 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(метилсульфаніл)етил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 50 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2,4-диметилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(3,4-диметилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 55 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(2,2,4-триметилпіперазин-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

- N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(диметиламіно)етил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(1,3-оксазол-2-ілметил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 5 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[(5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно)етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-оксо-2-[4-[(5-оксооксолан-2-іл)метил]піперазин-1-іл]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 10 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(метилкарбамоїл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[(1R)-1-фенілетил]аміно)етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[(1S)-1-фенілетил]аміно)етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 15 метил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)аміно]ацетат,
 метил-(2S)-2-аміно-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]бутаноат,
 (1-метилпіперидин-4-іл)метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат,
 20 (1-метилпіперидин-4-іл)метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбоксилат,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[метил[(5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно)етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 25 етил-3-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл](метил)аміно]пропаноат,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(5-оксооксолан-3-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 30 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2(E)-4-(морфолін-4-іл)бут-2-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2(E)-4-(4-метилпіперазин-1-іл)бут-2-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 35 2-(метилтіо)етил-2-(2-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)-1H-піразол-1-іл)етиламіно)ацетат,
 етил-2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]ацетат,
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 40 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-((S)-тетрагідрофуран-3-іламіно)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((2-(диметиламіно)-2-оксоетил)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 45 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2-(диметиламіно)-2-оксоетиламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-((R)-тетрагідрофуран-3-іламіно)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 50 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-гідрокси-3-морфолінопропіл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(3-(диметиламіно)-2-гідроксипропіл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-гідрокси-3-(піперидин-1-іл)пропіл)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 55 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2-ціаноетил)піперазин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-оксо-2-(4-(3-оксопіперазин-1-іл)піперидин-1-іл)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

- [illegible]

[illegible]

- N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2-ціано-2-метилпропіламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(((1-
5 а)ціаноциклопропіл)метил)(метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-
а]піримідин-3-карбоксамід та
N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(((1-ціаноциклопропіл)метил)аміно)піперидин-1-
іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
2. Сполука за п. 1, вибрана з наступної групи:
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(4-піперидил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-
10 карбоксамід,
2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(4-піперидил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-
а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-метил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-
2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
15 N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-гексагідро-1H-піроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-
(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-етил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-
(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
20 N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-(циклопропілметил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-
оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-
карбоксамід,
N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-метил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-
2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]-5-амінопіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
25 N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-метил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-
2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]-6-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-ціаноетил(метил)аміно]-1-піперидил]-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[1-[1-(3-ацетамідопропіл)-4-піперидил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
30 N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-
а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[2-ціаноетил(метил)аміно]-1-піперидил]тіазол-5-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-5-іл]піразоло[1,5-
35 а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-
а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(7-метил-2,7-діазаспіро[3.4]октан-2-іл)-2-
оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
40 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[4-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл]феніл]тіазол-
45 5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]метилтіазол-5-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[2-[(3aR,6aS)-2-метил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]піроло-5-карбоніл]-4-[5-хлор-2-
(дифторметокси)феніл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
50 2-аміно-N-[1-(3-аміноциклобутил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-
а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[4-[4-(диметиламіно)піперидин-1-
карбоніл]феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[1-(3-аміно-3-імінопропіл)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-
55 а]піримідин-3-карбоксамід,
етил-2-[2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-
карбоніламіно)піразол-1-іл]етиламіно]ацетат,
2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-
іл]ацетил)піперазин-1-іл]оцтова кислота,

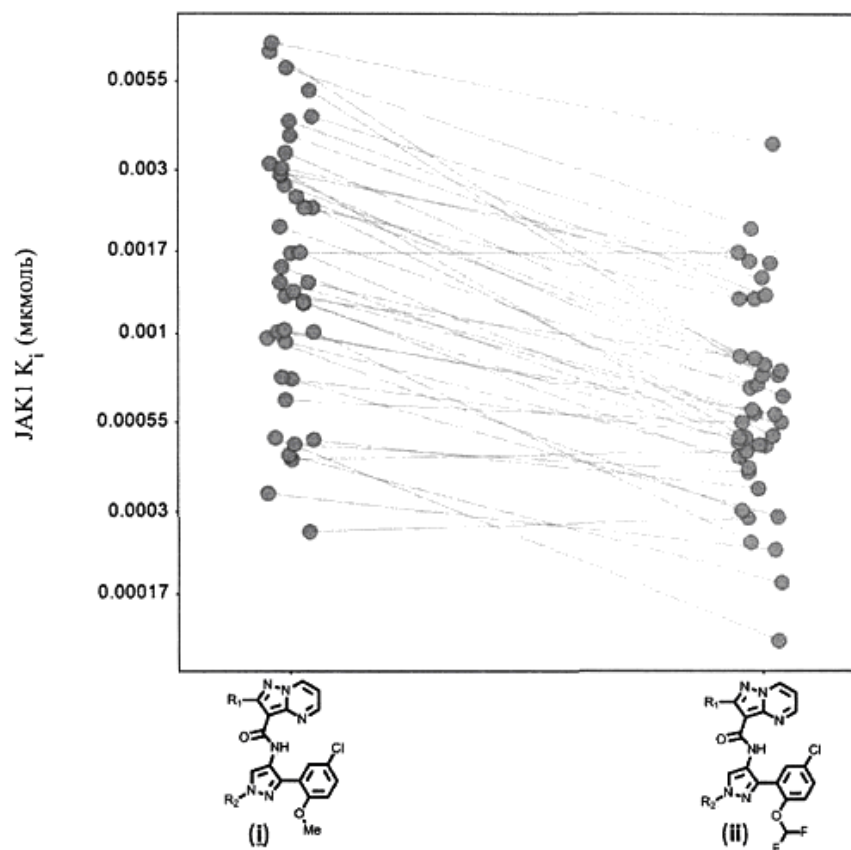
2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-
іл]етил)піперидин-4-іл]аміно]оцтова кислота,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[2-(метилсульфаніл)етил]аміно]етил)-1Н-піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
5 N-[1-[2-(бензиламіно)етил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-
а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(піридин-2-ілметил)аміно]етил]-1Н-піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(піридин-4-ілметил)аміно]етил]-1Н-піразол-4-
10 іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(1-фенілетил)піперазин-1-іл]етил]-1Н-
піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(2-метилпропіл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1Н-
піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
15 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]піперазин-1-іл]-2-
оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(4-пропілпіперазин-1-іл)етил]-1Н-піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[1-[2-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-
20 іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(морфолін-4-іл)етил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-
1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
метил-2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-
піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]ацетат,
25 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)піридин-3-іл]-1-[(5-оксооксолан-2-іл)метил]-1Н-піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2-оксо-2-(піперазин-1-іл)етил)-1Н-піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(диметилкарбамоїл)метил]піперазин-1-іл]-2-
30 оксоетил)-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[2-(гідроксифеніл)метил]аміно]етил)-1Н-піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[3-(гідроксифеніл)метил]аміно]етил)-1Н-піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
35 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[4-(гідроксифеніл)метил]аміно]етил)-1Н-піразол-4-
іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
метил-2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-
піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]ацетат,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(5-гідроксі-2-оксопіперидин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-
40 оксоетил]-1Н-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
метил-3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-
піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]пропаноат,
3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-піразол-1-
іл]ацетил)піперазин-1-іл]пропаноат,
45 метил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-
піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]етил]піперидин-4-карбоксилат,
етил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-
піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]етил]піперидин-4-карбоксилат,
метил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-
50 піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]етил]-4-метилпіперидин-4-карбоксилат,
2-(морфолін-4-іл)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-
амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат,
етил-1-[2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1Н-
піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]етил]-4-метилпіперидин-4-карбоксилат,
55 2-(диметиламіно)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-
амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат,
2-(морфолін-4-іл)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-
амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбоксилат,
2-(диметиламіно)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-
60 амідо]-1Н-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбоксилат.

- піперидин-4-ілметил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)ацетилпіперидин-4-карбоксилат,
1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)ацетилпіперидин-4-карбонова кислота,
- 5 1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)ацетил-4-метилпіперидин-4-карбонова кислота,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-[метил[(5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
метил-3-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)ацетилпіперидин-4-іл](метил)аміно]пропаноат,
- 10 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(4-(метилсульфаніл)феніл)метил]аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(2-оксооксан-4-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 15 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(морфолін-4-ілметил)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]піперидин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 20 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-оксо-2-[4-[(5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)метил]піперазин-1-іл]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-[метил[(5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)метил]аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 25 3-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)ацетилпіперазин-1-іл]пропанова кислота,
трет-бутил-(3R,4R)-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат,
- 30 (3S,4S)-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат,
(3R,4R)-3-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат,
трет-бутил-(3S,4S)-3-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат,
- 35 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R,4R)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S,4S)-3-гідроксипіперидин-4-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 40 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3R,4R)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(3S,4S)-4-гідроксипіперидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 45 етил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)(піридин-3-ілметил)аміно]ацетат,
2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)(піридин-3-ілметил)аміно]оцтова кислота,
етил-2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)ацетилпіперидин-4-іл]аміно]ацетат,
- 50 2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл)ацетилпіперидин-4-іл]аміно]оцтова кислота,
етил-2-(4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-іл)ацетат,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(1,3-оксазол-2-ілметил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 55 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[(піридин-3-ілметил)аміно]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(метиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,

- N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(диметиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2S)-2-(етиламіно)пропіл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 5 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(метилсульфаніл)етил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 10 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2,4-диметилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(3,4-диметилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 15 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(2,4,4-триметилпіперазин-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-(3,3,4-триметилпіперазин-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(диметиламіно)етил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 20 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(1,3-оксазол-2-ілметил)піперазин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 25 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-оксо-2-[4-[[5-оксооксолан-2-іл)метил]піперазин-1-іл]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[(метилкарбамоіл)метил]піперазин-1-іл]-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[1(R)-1-фенілетил]аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 30 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[1(S)-1-фенілетил]аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 метил-2-[(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]етил)аміно]ацетат,
- 35 метил-(2S)-2-аміно-4-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]бутаноат,
 (1-метилпіперидин-4-іл)метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат,
 (1-метилпіперидин-4-іл)метил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)-4-метилпіперидин-4-карбоксилат,
- 40 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[метил[(5-оксооксолан-2-іл)метил]аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 етил-3-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл](метил)аміно]пропаноат,
- 45 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-оксо-2-[4-(5-оксооксолан-3-іл)піперазин-1-іл]етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2E)-4-(морфолін-4-іл)бут-2-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 50 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[(2E)-4-(4-метилпіперазин-1-іл)бут-2-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 2-(метилтіо)етил-2-(2-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамідо)-1H-піразол-1-іл)етиламіно]ацетат,
- 55 етил-2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]ацетат,
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-гідрокси-3-морфолінопропіл)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-((S)-3-ціано-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
- 60

- N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(1-метилпіперидин-4-іліден)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-((2-
 5 ціаноетил)(метил)аміно)циклогексиліден)етил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-
 карбоксамід,
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2-ціаноетиламіно)циклогексиліден)етил)-1H-
 піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-((1-(піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1H-
 10 піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-((1-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)-1H-
 1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід та
 N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(((1-ціаноциклопропіл)метил)аміно)піперидин-1-
 іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
 3. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з наступних:
 15 2-аміно-N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(4-піперидил)піразол-4-іл]піразоло[1,5-
 а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[1-[2-[(3aS,6aR)-2-метил-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-
 2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[1-[2-[(3aR,6aS)-2-(2,2,2-трифторетил)-1,3,3a,4,6,6a-гексагідропіроло[3,4-с]пірол-5-іл]-2-
 20 оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-
 карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-ціаноетил(метил)аміно]-1-піперидил]-2-
 оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(диметиламіно)-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-
 25 іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил(2-фенілетил)аміно]-1-піперидил]-2-
 оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[1-[2-[4-[бензил(метил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-
 (дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 30 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[метил(2,2,2-трифторетил)аміно]-1-піперидил]-2-
 оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2,2-дифтор-2-фенілетил)-метиламіно]-1-
 піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2,2-дифторпропіл(метил)аміно]-1-піперидил]-2-
 35 оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[4-[метил(2,2,2-трифторетил)аміно]-1-піперидил]тіазол-
 5-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-(4-метилпіперазин-1-іл)тіазол-5-іл]піразоло[1,5-
 а]піримідин-3-карбоксамід,
 40 N-[4-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-2-[3-(диметиламіно)проп-1-ініл]тіазол-5-іл]піразоло[1,5-
 а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-
 іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-гідрокси-1-піперидил)-2-оксоетил]піразол-4-
 45 іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(3,6-дигідро-2H-піридин-1-іл)-2-оксоетил]піразол-4-
 іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(2-метоксіетиламіно)етил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-
 а]піримідин-3-карбоксамід,
 50 N-[1-[2-(бензиламіно)етил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-
 а]піримідин-3-карбоксамід,
 2-(диметиламіно)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-
 амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(морфолін-4-ілметил)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-
 55 1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[4-[2-(метилсульфаніл)етил]піперазин-1-іл]-2-
 оксоетил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід,
 етил-2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-
 1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]ацетат,

- N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(2-ціано-2-метилпропіламіно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід та
N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-(2-(4-(((1-ціаноциклопропіл)метил)аміно)піперидин-1-іл)-2-оксоетил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
- 5 4. Сполука за п. 1, яка являє собою N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-[2-ціаноетил(метил)аміно]-1-піперидил]-2-оксоетил]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
5. Сполука за п. 1, яка являє собою 2-аміно-N-[1-(3-аміноциклобутил)-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
- 10 6. Сполука за п. 1, яка являє собою N-[1-[2-(бензиламіно)етил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
7. Сполука за п. 1, яка являє собою N-[1-[2-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-оксоетил]-3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
8. Сполука за п. 1, яка являє собою N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-(2-[[3-гідроксифеніл)метил]аміно]етил)-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
- 15 9. Сполука за п. 1, яка являє собою метил-2-[[1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-іл]аміно]ацетат, або її сіль.
- 20 10. Сполука за п. 1, яка являє собою N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(5-гідроксі-2-оксопіперидин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
11. Сполука за п. 1, яка являє собою 2-(диметиламіно)етил-1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбоксилат, або її сіль.
- 25 12. Сполука за п. 1, яка являє собою 1-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперидин-4-карбонову кислоту, або її сіль.
13. Сполука за п. 1, яка являє собою N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[[4-(метилсульфаніл)феніл]метил]аміно)етил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
- 30 14. Сполука за п. 1, яка являє собою N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-(4-[метил(5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)метил]аміно)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
15. Сполука за п. 1, яка являє собою N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
- 35 16. Сполука за п. 1, яка являє собою етил-2-[4-(2-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-4-[піразоло[1,5-а]піримідин-3-амідо]-1H-піразол-1-іл]ацетил)піперазин-1-іл]ацетат, або її сіль.
17. Сполука за п. 1, яка являє собою N-(3-(5-хлор-2-(дифторметокси)феніл)-1-((1-(1-(тетрагідрофуран-3-іл)піперидин-4-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
- 40 18. Сполука за п. 1, яка являє собою N-[3-[5-хлор-2-(дифторметокси)феніл]-1-[2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетил]-1H-піразол-4-іл]піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксамід, або її сіль.
- 45 19. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-18 і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або ексципієнт.
20. Фармацевтична композиція за п. 19 для лікування запального захворювання.
21. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-18 для виготовлення лікарського препарату для лікування запального захворювання.
- 50 22. Фармацевтична композиція за п. 20, де запальне захворювання являє собою астму.



ФІГ.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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