

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201792689 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.07.31

(22) Дата подачи заявки
2016.06.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(ПИРАЗОЛОПИРИДИН-3-ИЛ)ПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ JAK

(31) 15382305.9

(32) 2015.06.11

(33) EP

(86) PCT/EP2016/063391

(87) WO 2016/198663 2016.12.15

(71) Заявитель:
АЛЬМИРАЛЬ, С.А. (ES)

(72) Изобретатель:
Эстеве Триас Кристина, Тальтавуль
Моль Хоан, Гонсалес Родригес Хакоб,
Видадь Хуан Бернат (ES)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым производным 2-(пиразолопиридин-3-ил)пириимидина, а также к способу их получения, содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению в терапии в качестве ингибиторов киназ Janus (JAK).

A1

201792689

201792689

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(ПИРАЗОЛОПИРИДИН-3-ИЛ)ПИРИМИДИНА
В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ JAK

5

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, обладающим ингибирующей активностью по отношению к JAK. Настоящее изобретение также относится к содержащим их фармацевтическим композициям, способам их
10 получения и их применению для лечения некоторых нарушений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Цитокины играют критически важную роль в регуляции многих аспектов иммунитета и воспаления в диапазоне от развития и дифференциации иммунных клеток до подавления иммунных ответов. Цитокиновые рецепторы типа I и типа
15 II не обладают собственной ферментативной активностью и поэтому не могут опосредовать передачу сигналов и для этого необходима ассоциация с тирозинкиназами. Семейство киназ JAK включает четырех разных представителей, а именно, JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, которые для регулирования передачи сигналов связываются с цитокиновыми рецепторами
20 типа I и типа II (Murray PJ, (2007). The JAK-STAT signalling pathway: input and output integration. *J Immunol*, 178: 2623). Каждая киназа JAK селективна по отношению к рецепторам некоторых цитокинов. В связи с этим линии клеток мышей с дефицитом JAK подтвердили важную роль каждого белка JAK в передаче сигналов рецепторов: JAK1 в классе II цитокиновых рецепторов (IFN
25 (интерферон) и семейство IL-10), обладающих общей цепью gp130 (семейство IL-6) и общей гамма-цепью (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21) (Rodig et al. (1998). Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biological response. *Cell*, 93:373; Guschin et al. (1995). A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal
30 transduction pathway in response to interleukin-6. *EMBO J.* 14: 1421; Briscoe et al. (1996). Kinase-negative mutants of JAK1 can sustain interferon-gamma-inducible gene expression but not an antiviral state. *EMBO J.* 15:799); JAK2 в гематопозитических факторах (Epo, Tpo, GM-CSF, IL-3, IL-5) и IFN типа II (Parganas et al., (1998). JAK2 is essential for signalling through a variety of cytokine

receptors. *Cell*, 93:385); JAK3 в рецепторах, обладающих общей гамма-цепью (семейство IL-2) (Park et al., (1995). Developmental defects of lymphoid cells in JAK3 kinase-deficient mice. *Immunity*, 3:771; Thomis et al., (1995). Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking JAK3. *Science*, 270:794; Russell et al, (1995). Mutation of JAK3 in a patient with SCID: Essential role of JAK3 in lymphoid development. *Science*, 270:797); и Tyk2 в рецепторах IL-12, IL-23, IL-13 и IFN типа I (Karaghiosoff et al., (2000). Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity*, 13:549; Shimoda et al., (2000). Tyk2 plays a restricted role in IFN γ signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. *Immunity*, 13:561; Minegishi et al., (2006). Human Tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity*, 25:745).

Стимулирование рецепторов последовательно приводит к активации JAK путем фосфорилирования, фосфорилирования рецептора, рекрутинга белка STAT и активации и димеризации STAT. Затем димер STAT выступает в качестве фактора транскрипции, транслокации в ядра и активации транскрипции отвечающих генов. Идентифицированы 7 белков STAT: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6. Каждый конкретный цитокиновый рецептор предпочтительно ассоциируется с определенным белком STAT. Некоторые ассоциации не зависят от типа клеток (пример: IFN γ -STAT1), тогда как другие могут зависеть от типа клеток (Murray PJ, (2007). The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol*, 178: 2623).

Фенотип дефицитных мышей позволил изучить функцию каждой JAK и цитокиновых рецепторов, передающих сигналы с их помощью. JAK3 ассоциируется исключительно с общей гамма-цепью рецепторов цитокинов IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21. Вследствие этой исключительной ассоциации лишенные JAK3 мыши и мыши с дефицитом общей гамма-цепи обладают одинаковым фенотипом (Thomis et al., (1995). Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking JAK3. *Science*, 270:794; DiSanto et al., (1995). Lymphoid development in mice with a targeted deletion of the interleukin 2 receptor gamma chain. *PNAS*, 92:377). Кроме того, этот фенотип в большей степени является общим для пациентов, страдающих ТКИД (тяжелый комбинированный иммунодефицит), у которых имеются мутации/дефекты в общей гамма-цепи или генах JAK3 (O'Shea et al, (2004). JAK3 and the

pathogenesis of severe combined immunodeficiency. *Mol Immunol*, 41: 727). Мыши с дефицитом JAK3 являются жизнеспособными, но у них обнаруживается аномальный лимфопоэз, который приводит к уменьшению размера вилочковой железы (в 10-100 раз меньше, чем у мышей дикого типа). Периферические Т-клетки с дефицитом JAK3 являются невосприимчивыми и обладают фенотипом с активированной клеточной памятью (Baird et al, (1998). T cell development and activation in JAK3-deficient mice. *J. Leuk. Biol.* 63: 669). Аномалия вилочковой железы у этих мышей очень сходна с наблюдающейся у мышей, лишенных рецепторов IL-7 и IL-7, и это показывает, что этот дефект у мышей с -/- JAK3 обусловлен отсутствием передачи сигналов IL-7 (von Freeden-Jeffry et al, (1995). Lymphopenia in Interleukin (IL)-7 Gene-deleted Mice Identifies IL-7 as a non-redundant Cytokine. *J Exp Med*, 181:1519; Peschon et al, (1994). Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice. *J Exp Med*, 180: 1955). У этих мышей, как и у людей, страдающих ТКИД, отсутствуют клетки NK, вероятно, вследствие отсутствия передачи сигналов IL-15, являющейся фактором жизнеспособности этих клеток. У мышей, лишенных JAK3, в отличие от людей, страдающих ТКИД, проявляется дефицитный В-клеточный лимфопоэз, тогда как у людей В-клетки содержатся в кровотоке, но не являются чувствительными, что приводит к гипоглобулинемии (O'Shea et al, (2004). JAK3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. *Mol Immunol*, 41: 727). Это объясняется видоспецифичными различиями функции IL-7 в развитии В- и Т-клеток у мышей и людей. С другой стороны, в публикации Grossman et al. (1999. Dysregulated myelopoiesis in mice lacking JAK3. *Blood*, 94:932:939) показано, что утрата JAK3 в Т-клеточном компартменте вызывает размножение миелоидных клеток, что приводит к нарушению регуляции миелопоэза.

Мыши с дефицитом JAK2 гибнут в эмбриональном состоянии вследствие отсутствия необходимого эритропоэза. Миелоидные предшественники не реагируют на Еро, Тро, IL-3 или GM-CSF, тогда как передача сигналов G-CSF и IL-6 не меняется. JAK2 не требуется для генерации, амплификации или функциональной дифференциации лимфоидных предшественников (Parganas et al., (1998). JAK2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors. *Cell*, 93:385).

Мыши с дефицитом JAK1 гибнут перинатально вследствие нарушения питания. JAK1 связывается только с цепью gp130, общей для семейства цитокинов IL-6 (т.е. LIF, CNTF, OSM, CT-1), и вместе с JAK3 является важным компонентом рецепторов, совместно использующих общую гамма-цепь путем связывания с неродственной рецепторной субъединицей. В связи с этим у мышей с дефицитом JAK1 обнаруживаются дефекты гематопоеза, сходные наблюдающимися у мышей с дефицитом JAK3. Кроме того, у них обнаруживаются дефектные ответы на нейротропные факторы и на все интерфероны (цитокиновые рецепторы класса II) (Rodig et al, (1998). Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and non-redundant roles of the Jaks in cytokine-induced biological response. *Cell*, 93:373.

Кроме того, у мышей с дефицитом Tyk2 наблюдается нарушенный ответ на IL-12 и IL-23 и лишь частично нарушенный на IFN-альфа (Karaghiosoff et al., (2000). Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity*, 13:549; Shimoda et al., (2000). Tyk2 plays a restricted role in IFN γ signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. *Immunity*, 13:561). Однако дефицит Tyk2 у людей показывает, что Tyk2 участвуют в передаче сигналов от IFN- α , IL-6, IL-10, IL-12 и IL-23 (Minegishi et al., (2006). Human Tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity*, 25:745).

Роль киназ JAK в передаче сигналов от множества цитокинов делает их возможными мишенями для лечения заболеваний, в которых цитокины играют патогенную роль, таких как кожные заболевания; респираторные заболевания; аллергические заболевания; воспалительные или аутоиммунно обусловленные заболевания; функциональные нарушения и неврологические нарушения; сердечно-сосудистые заболевания; вирусные инфекции; нарушения метаболизма/функции эндокринной системы; неврологические нарушения и боль; отторжение трансплантата костного мозга и органа; миелодиспластический синдром; миелопролиферативные нарушения (MPD); рак и злокачественные заболевания крови, лейкоз, лимфомы и солидные опухоли.

Вследствие большого количества патологических состояний, для которых предположительно будет благоприятным лечение, включающее модулирование пути JAK или киназ JAK, ясно, что новые соединения, которые модулируют

пути JAK, и применение этих соединений должно привести к значительным терапевтическим преимуществам для широкого круга пациентов.

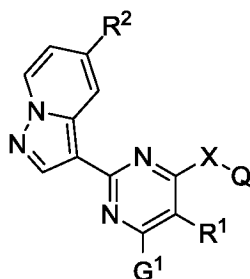
Некоторые замещенные пиримидины в качестве ингибиторов киназ Janus описаны в WO2013/025628 и WO2011/101161.

Настоящее изобретение относится к новым производным 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предназначенным для применения для лечения патологических состояний, при которых может быть терапевтически полезным направленное воздействие на путь JAK или ингибирование киназ JAK.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, одновременно являются активными ингибиторами JAK1, JAK2 и JAK3, т.е. ингибиторами множества JAK.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Таким образом, настоящее изобретение относится к производному 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предназначенному для применения для лечения организма человека или животного, где это производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина является соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или N-оксидом, или стереоизомером, или дейтерированным производным:

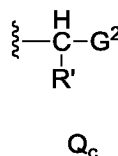
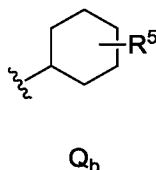
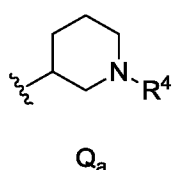


Формула (I)

в которой

- X обозначает -O- или группу -NR³-,
- R¹ и R² независимо выбраны из группы, включающей атом водорода, атом галогена, линейный или разветвленный C₁-C₄-алкил, линейную или разветвленную C₁-C₄-алкоксигруппу и группу -CN;
- R³ выбран из группы, включающей атом водорода, линейную или разветвленную C₁-C₄-алкильную группу, группу -(CH₂)₁₋₃NR'R'' и -(CH₂)₁₋₃-пирролидиновую группу;

- G^1 выбран из группы, включающей группу $-\text{CN}$, группу $-\text{CO}-\text{R}^a$, группу $-\text{O}-\text{R}^6$, группу $-(\text{CHR}^7)_m-\text{NR}'\text{R}''$, фенильную группу, C_5 - C_7 -циклоалкильную группу, моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, и моноциклическую 5-6-членную гетероциклильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, где фенильная, циклоалкильная, гетероарильная и гетероциклильная группы являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_6 -гидроксиалкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкоксигруппу, группу $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}'\text{R}''$, группу $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CN}$ и группу $-\text{CO}-\text{R}^a$, где R^a обозначает атом водорода, гидроксигруппу, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкоксигруппу или аминогруппу,
- Q выбран из группы, включающей:



где

- ◊ R^4 выбран из группы, включающей линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкильную группу, группу $-\text{CO}-\text{R}'$, группу $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{OH}$; группу $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{CN}$, группу $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{CF}_3$, цианотиазольную группу, моноциклическую 4-6-членную гетероциклильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, и моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, где гетероциклильная и гетероарильная группа независимо являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы $-(\text{CH}_2)_m-\text{CN}$ и C_1 - C_2 -гидроксиалкильной группы,

◊ R^5 обозначает группу $-(\text{CH}_2)_m-\text{CN}$ или группу $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$;

- ◇ G₂ обозначает фенильную группу, пиримидиновую группу или пиридиновую группу, где фенильная, пиримидиновая и пиридиновая группы являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, линейную или
- 5 разветвленную C₁-C₄-алкильную группу, гидроксигруппу, группу –CN,
- R⁶ выбран из группы, включающей атом водорода, группу -(CH₂)₍₁₋₂₎-CO-O-R^{'''}, линейную или разветвленную (C₁-C₆-алкокси)(C₁-C₆-алкильную) группу и линейную или разветвленную C₁-C₆-алкильную группу, где указанная линейная или разветвленная C₁-C₆-алкильная группа является незамещенной или
- 10 содержит один или более заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы и группы –NR'R^{''},
- R⁷ обозначает атом водорода, гидроксигруппу или C₁-C₂-алкильную группу,
 - R' и R'' независимо обозначают атом водорода, линейную или
- 15 разветвленную C₁-C₃-алкильную группу, линейную или разветвленную C₁-C₃-гидроксиалкильную группу, линейную или разветвленную C₁-C₃-алкоксигруппу,
- R^{'''} обозначает C₁-C₂-алкильную группу или бензильную группу, и
 - m независимо имеет значение, равное от 0 до 3, где производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина не представляет
- 20 собой:
- 3-{(3R)-3-[[2-(Диметиламино)этил](5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,
 - 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,
 - (3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил} оксетан-3-ил)ацетонитрил,
 - Этил-(3R)-3-[(5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат,
- 30
- 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол,

• 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,

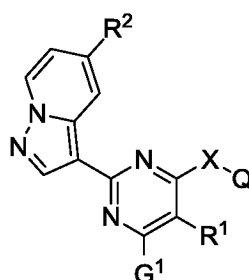
• 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,

5 • 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,

• 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-{3-гидрокси-4-[(метиламино)метил]фенил}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,

10 • 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-{4-гидрокси-3-[(метиламино)метил]фенил}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил.

Настоящее изобретение также относится к производному 2-
(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, которое является соединением формулы (I)
или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или N-оксидом, или
15 стереоизомером, или дейтерированным производным:



Формула (I)

в которой

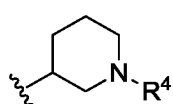
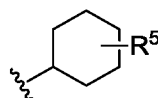
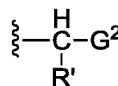
20 • X обозначает -O- или группу -NR³-,
• R¹ и R² независимо выбраны из группы, включающей атом водорода, атом галогена, линейный или разветвленный C₁-C₄-алкил, линейную или разветвленную C₁-C₄-алкоксигруппу и группу -CN;

• R³ выбран из группы, включающей атом водорода, линейную или
25 разветвленную C₁-C₄-алкильную группу, группу -(CH₂)₁₋₃NR'R'' и -(CH₂)₁₋₃-пирролидиновую группу;

• G¹ выбран из группы, включающей группу -CN, группу -CO-R^a, группу -O-R⁶, группу -(CHR⁷)_m-NR'R'', фенильную группу, моноциклическую C₅-C₇-

циклоалкильную группу, моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, и моноциклическую 5-6-членную гетероциклильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, где фенильная, циклоалкильная, гетероарильная и гетероциклильная группы являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, линейную или разветвленную C₁-C₄-алкильную группу, линейную или разветвленную C₁-C₆-гидроксиалкильную группу, линейную или разветвленную C₁-C₄-алкоксигруппу, группу -(CH₂)₀₋₂NR'R'', группу -(CH₂)₀₋₂CN и группу -CO-R^a, где R^a обозначает атом водорода, гидроксигруппу, линейную или разветвленную C₁-C₃-алкильную группу, линейную или разветвленную C₁-C₃-алкоксигруппу или аминогруппу,

• Q выбран из группы, включающей:

Q_aQ_bQ_c

где
 ♦ R⁴ выбран из группы, включающей линейную или разветвленную C₁-C₄-алкильную группу, группу -CO-R', группу -CO(CH₂)₁₋₂-OH; группу -CO(CH₂)₁₋₂-CN, группу -CO(CH₂)₁₋₂-CF₃, циантиазольную группу, моноциклическую 4-6-членную гетероциклильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, и моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, где гетероциклильная и гетероарильная группа независимо являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы -(CH₂)_m-CN и C₁-C₂-гидроксиалкильной группы,

♦ R⁵ обозначает группу -(CH₂)_m-CN или группу -(CH₂)_m-OH;

♦ G₂ обозначает фенильную группу, пиримидиновую группу или пиридиновую группу, где фенильная, пиримидиновая и пиридиновая группы являются незамещенными или содержат один или более заместителей,

выбранных из группы, включающей атом галогена, линейную или разветвленную C₁-C₄-алкильную группу, гидроксигруппу, группу –CN,

• R⁶ выбран из группы, включающей атом водорода, группу –(CH₂)₍₁₋₂₎-CO-O-R⁷, линейную или разветвленную (C₁-C₆-алкокси)(C₁-C₆-алкильную) группу и линейную или разветвленную C₁-C₆-алкильную группу, где указанная линейная или разветвленная C₁-C₆-алкильная группа является незамещенной или содержит один или более заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы и группы –NR'R⁸,

• R⁷ обозначает атом водорода, гидроксигруппу или C₁-C₂-алкильную группу,

• R' и R'' независимо обозначают атом водорода, линейную или разветвленную C₁-C₃-алкильную группу, линейную или разветвленную C₁-C₃-гидроксиалкильную группу, линейную или разветвленную C₁-C₃-алкоксигруппу,

• R''' обозначает C₁-C₂-алкильную группу или бензильную группу, и

• m независимо имеет значение, равное от 0 до 3, где производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина не представляет собой:

• 3-{(3R)-3-[[2-(Диметиламино)этил](5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,

• 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,

• (3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил} оксетан-3-ил)ацетонитрил,

• Этил-(3R)-3-[(5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат,

• 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол,

• 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,

• 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,

- 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-пиперазин-1-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,
- 5 • 3-[(3R)-3-({6-[4-(Гидроксиметил)фенил]-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,
- 3-((3R)-3-{[6-(4-Формилфенил)-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,
- 10 • 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-фтор-4-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[3-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,
- 15 • 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(3-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-{3-гидрокси-4-[(метиламино)метил]фенил}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,
- 20 • 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-{4-гидрокси-3-[(метиламино)метил]фенил}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,
- (R)-3-(3-((5-Фтор-6-(3-гидрокси-4-(гидроксиметил)фенил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил
- 25 • (R)-3-(3-((5-Фтор-6-(4-формил-3-гидроксифенил)-2-(пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил.

Настоящее изобретение также относится к способам синтеза и промежуточным продуктам, описанным в настоящем изобретении, которые применимы для получения указанных производных 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина.

Настоящее изобретение также относится к производному 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, описанному в настоящем изобретении,

предназначенному для применения для лечения организма человека или животного с помощью терапии.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые
5 в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Настоящее изобретение также относится к производным 2-
(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, описанным в настоящем изобретении,
предназначенным для применения для лечения патологического состояния или
10 заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании киназ Janus (JAK), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание
выбрано из группы, включающей кожное заболевание, респираторное
заболевание, аллергическое заболевание, воспалительное или аутоиммунно
обусловленное заболевание, функциональное нарушение, неврологическое
15 нарушение, сердечно-сосудистое заболевание, вирусную инфекцию, нарушение
метаболизма/функции эндокринной системы, неврологическое нарушение, боль,
отторжение трансплантата костного мозга и органа, миелодиспластический
синдром, миелопролиферативное нарушение (MPD); рак и злокачественное
заболевание крови, лейкоз, лимфому и солидную опухоль. Более
20 предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из
группы, включающей атопический дерматит, псориаз, контактный дерматит,
экзему, хроническую экзему кистей рук, базально-клеточную карциному,
плоскоклеточную карциному, старческий кератоз, меланому, витилиго, гнездную
алопецию, кожную красную волчанку, кожный васкулит, дерматомиозит,
25 кожную Т-клеточную лимфому, синдром Сезари, гангренозную пиодермию,
красный плоский лишай, заболевания сопровождающиеся появлением волдырей,
включая, но не ограничиваясь только ими, обыкновенную пузырчатку,
буллезный пемфигоид и буллезный эпидермолиз, лейкоз, лимфомы и солидные
опухоли, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический
30 склероз, системную красную волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию,
диабет типа I, астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD),
муковисцидоз, бронхоэктаз, кашель, идиопатический фиброз легких, саркоидоз,
аллергический ринит, воспалительную болезнь кишечника, язвенный колит,

болезнь Крона, сухой кератит, увеит, аллергический конъюнктивит и сухой кератоконъюнктивит.

Настоящее изобретение также относится к применению производных 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, описанных в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании киназ Janus (JAK), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из группы, включающей кожное заболевание, респираторное заболевание, аллергическое заболевание, воспалительное или аутоиммунно обусловленное заболевание, функциональное нарушение, неврологическое нарушение, сердечно-сосудистое заболевание, вирусную инфекцию, нарушение метаболизма/функции эндокринной системы, неврологическое нарушение, боль, отторжение трансплантата костного мозга и органа, миелодиспластический синдром, миелопролиферативное нарушение (MPD); рак и злокачественное заболевание крови, лейкоз, лимфому и солидную опухоль. Более предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из группы, включающей атопический дерматит, псориаз, контактный дерматит, экзему, хроническую экзему кистей рук, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, старческий кератоз, меланому, витилиго, гнездную алопецию, кожную красную волчанку, кожный васкулит, дерматомиозит, кожную Т-клеточную лимфому, синдром Сезари, гангренозную пиодермию, красный плоский лишай, заболевания сопровождающиеся появлением волдырей, включая, но не ограничиваясь только ими, обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигоид и буллезный эпидермолиз, лейкоз, лимфомы и солидные опухоли, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, системную красную волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, диабет типа I, астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, бронхоэктаз, кашель, идиопатический фиброз легких, саркоидоз, аллергический ринит, воспалительную болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, сухой кератит, увеит, аллергический конъюнктивит и сухой кератоконъюнктивит.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается

при ингибировании киназ Janus (JAK), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из группы, включающей кожное заболевание, респираторное заболевание, аллергическое заболевание, воспалительное или аутоиммунно обусловленное заболевание, функциональное нарушение, неврологическое нарушение, сердечно-сосудистое заболевание, вирусную инфекцию, нарушение метаболизма/функции эндокринной системы, неврологическое нарушение, боль, отторжение трансплантата костного мозга и органа, миелодиспластический синдром, миелопролиферативное нарушение (MPD); рак и злокачественное заболевание крови, лейкоз, лимфому и солидную опухоль. Более предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из группы, включающей атопический дерматит, псориаз, контактный дерматит, экзему, хроническую экзему кистей рук, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, старческий кератоз, меланому, витилиго, гнездную алопецию, кожную красную волчанку, кожный васкулит, дерматомиозит, кожную Т-клеточную лимфому, синдром Сезари, гангренозную пиодермию, красный плоский лишай, заболевания сопровождающиеся появлением волдырей, включая, но не ограничиваясь только ими, обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигрид и буллезный эпидермолиз, лейкоз, лимфомы и солидные опухоли, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, системную красную волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, диабет типа I, астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, бронхоэктаз, кашель, идиопатический фиброз легких, саркоидоз, аллергический ринит, воспалительную болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, сухой кератит, увеит, аллергический конъюнктивит и сухой кератоконъюнктивит.

Настоящее изобретение также относится к комбинированному продукту, содержащему (i) производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении; и (ii) одно или более дополнительных активных веществ.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

При описании производных 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, композиций, комбинаций и способов, предлагаемых в настоящем изобретении,

приведенные ниже термины обладают указанными значениями, если не указано иное.

При использовании в настоящем изобретении термин C_1 - C_6 -алкил включает линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Примеры включают метильный, этильный, н-пропильный, изопропильный, н-бутильный, втор-бутильный, трет-бутильный, н-пентильный, 1-метилбутильный, 2-метилбутильный, изопентильный, 1-этилпропильный, 1,1-диметилпропильный, 1,2-диметилпропильный, н-гексильный, 1-этилбутильный, 2-этилбутильный, 1,1-диметилбутильный, 1,2-диметилбутильный, 1,3-диметилбутильный, 2,2-диметилбутильный, 2,3-диметилбутильный, 2-метилпентильный, 3-метилпентильный и изогексильный радикалы.

При использовании в настоящем изобретении термин C_1 - C_4 -алкил включает линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Аналогичным образом, термин C_1 - C_3 -алкил включает линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 1 до 3 атомов углерода, и термин C_1 - C_2 -алкил включает линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 1 до 2 атомов углерода.

При использовании в настоящем изобретении термин C_1 - C_6 -гидроксиалкил включает линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, каждый из которых может быть замещен одним или большим количеством гидроксильных радикалов. Примеры таких радикалов включают гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил, гидроксибутил, гидроксипентил и гидроксигексил.

При использовании в настоящем изобретении термин C_1 - C_3 -гидроксиалкил включает линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 3 атомов углерода, каждый из которых может быть замещен одним или большим количеством гидроксильных радикалов. Примеры таких радикалов включают гидроксиметил, гидроксиэтил или гидроксипропил.

При использовании в настоящем изобретении термин C_1 - C_2 -гидроксиалкил включает линейные или разветвленные алкильные радикалы, содержащие от 1 до 2 атомов углерода, каждый из которых может быть замещен одним или большим

количеством гидроксильных радикалов. Примеры таких радикалов включают гидроксиметил или гидроксипентил.

При использовании в настоящем изобретении термин C_1 - C_6 -алкоксигруппа (или алкилоксигруппа) включает линейные или разветвленные содержащие оксигруппу радикалы, каждый из которых включает алкильные фрагменты, содержащие от 1 до 6 атомов углерода. Примеры C_1 - C_6 -алкоксильных радикалов включают метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу, изопропоксигруппу, н-бутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, н-пентоксигруппу и н-гексоксигруппу.

При использовании в настоящем изобретении термин C_1 - C_4 -алкоксигруппа (или алкилоксигруппа) включает линейные или разветвленные содержащие оксигруппу радикалы, каждый из которых включает алкильные фрагменты, содержащие от 1 до 4 атомов углерода. Примеры C_1 - C_4 -алкоксильных радикалов включают метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу, изопропоксигруппу, н-бутоксигруппу, втор-бутоксигруппу или трет-бутоксигруппу.

При использовании в настоящем изобретении термин C_1 - C_3 -алкоксигруппа (или алкилоксигруппа) включает линейные или разветвленные содержащие оксигруппу радикалы, каждый из которых включает алкильные фрагменты, содержащие от 1 до 3 атомов углерода. Примеры C_1 - C_3 -алкоксильных радикалов включают метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу и изопропоксигруппу.

При использовании в настоящем изобретении термин $(C_1$ - C_6 -алокси)(C_1 - C_6 -алкил) включает линейные или разветвленные радикалы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, замещенные C_1 - C_6 -алкоксигруппой. Примеры $(C_1$ - C_6 -алокси)(C_1 - C_6 -алкила) включают метоксиметил, этоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил, метоксипропил, пропоксиметил, этоксипропил, пропсиэтил, пропсипропил, метоксибутил, этоксибутил, метоксипентил, этоксипентил и метоксигексил.

При использовании в настоящем изобретении термин C_5 - C_7 -циклоалкил включает насыщенные моноциклические карбоциклические радикалы, содержащие от 5 до 7 атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают циклопентил, циклогексил и циклогептил.

При использовании в настоящем изобретении термин 5-6-членный гетероарильный радикал обычно включает 5-6-членную кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно гетероароматическое кольцо и содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N.

5 Примеры включают пиридил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, фурил, оксадиазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиенил или пирролил.

10 При использовании в настоящем изобретении термин 4-6-членный гетероциклический радикал обычно включает неароматическую насыщенную или ненасыщенную C₄-C₆-карбоциклическую кольцевую систему, в которой один или большее количество, например, 1, 2, 3 или 4 из атомов углерода, предпочтительно 1 или 2 из атомов углерода заменены гетероатомом, выбранным из N, O и S.

15 Примеры 4-6-членных гетероциклических радикалов включают оксетанил, азетидинил, пиперидил, пирролидинил, пирролинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролил, пиразолинил, пиразолидинил, триазолил, пиразолил, тетразолил, имидазолидинил, 4,5-дигидрооксазолил, 1,3-диоксол-2-он, тетрагидрофуранил, 3-азатетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил или 1,4-азатианил.

20 При использовании в настоящем изобретении термин 5-6-членный гетероциклический радикал обычно включает неароматическую насыщенную или ненасыщенную C₅-C₆-карбоциклическую кольцевую систему, в которой один или большее количество, например, 1, 2, 3 или 4 из атомов углерода, предпочтительно 1 или 2 из атомов углерода заменены гетероатомом, выбранным из N, O и S.

25 Примеры 5-6-членных гетероциклических радикалов включают пиперидил, пирролидинил, пирролинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролил, пиразолинил, пиразолидинил, триазолил, пиразолил, тетразолил, имидазолидинил, 4,5-дигидрооксазолил, 1,3-диоксол-2-он, тетрагидрофуранил, 3-аза-тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил или 1,4-азатианил.

30 При использовании в настоящем изобретении некоторые из атомов, радикалов, фрагментов, цепей и циклов, содержащихся в общих структурах,

предлагаемых в настоящем изобретении, являются "необязательно замещенными". Это означает, что эти атомы, радикалы, фрагменты, цепи и циклы могут являться незамещенными или могут содержать в любом положении один или большее количество, например, 1, 2, 3 или 4 заместителя, так что атомы водорода, связанные с незамещенными атомами, радикалами, фрагментами, цепями или циклами, заменены химически приемлемыми атомами, радикалами, фрагментами, цепями и циклами.

При использовании в настоящем изобретении термин "атом галогена" включает атомы хлора, фтора, брома и йода. Атомом галогена обычно является атом фтора, хлора или брома. Термин галоген при использовании в качестве префикса обладает таким же значением.

Соединения, содержащие один или большее количество хиральных центров, можно использовать в энантиомерно или диастереоизомерно чистой форме, в форме рацемических смесей и в форме смесей, обогащенных одним или большим количеством стереоизомеров. В объем настоящего изобретения, такой как описанный и заявленный, входят рацемические формы соединений, а также отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и обогащенные стереоизомерами смеси.

Обычные методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящих оптически чистых предшественников или разделение рацемата с помощью, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) можно ввести в реакцию с подходящим оптически активным соединением, например, со спиртом, или, в случае, если соединение содержит кислотный или основной фрагмент, с кислотой или основанием, такими как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученную смесь диастереоизомеров можно разделить с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации и один или оба диастереоизомера превратить в соответствующий чистый энантиомер (энантиомеры) по методикам, хорошо известным специалисту в данной области техники. Хиральные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении (и их хиральные предшественники) можно получить в энантиомерно обогащенной форме с помощью хроматографии, обычно ВЭЖХ, на асимметричной смоле с использованием подвижной фазы, содержащей углеводород, обычно гептан или

гексан, с добавлением от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата дает обогащенную смесь. Смеси стереоизомеров можно разделить по обычным методикам, известным специалистам в данной области техники. См., например, публикацию "Stereochemistry of Organic Compounds" by Ernest L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, полученную из основания или кислоты, которая применима для введения пациенту, такому как млекопитающее. Такие соли можно получить из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот.

Фармацевтически приемлемые кислоты включают и неорганические кислоты, например, хлористоводородную, серную, фосфорную, дифосфорную, бромистоводородную, йодистоводородную и азотную кислоту, и органические кислоты, например, лимонную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, слизевую, аскорбиновую, щавелевую, пантотеновую, янтарную, винную, бензойную, уксусную, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, п-толуолсульфоновую, ксинафоевую (1-гидрокси-2-нафтойную), нападисиловую (1,5-нафталиндисульфоновую) кислоту.

Соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа(III), железа(II), лития, магния, марганца(III), марганца(II), калия, натрия, цинка и т.п.

Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая алкиламины, арилалкиламины, гетероциклиламины, циклические амины, природные амины и т.п., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п.

Другими предпочтительными солями, предлагаемыми в настоящем изобретении, являются четвертичные аммониевые соединения, в которых эквивалент аниона (X^-) связан с положительным зарядом атома N. X^- может являться анионом различных неорганических кислот, таким как, например, хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, или анионом органической кислоты, таким как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат и п-толуолсульфонат.

При использовании в настоящем изобретении N-оксид образуется из основных третичных аминных или иминных групп, содержащихся в молекуле, с помощью обычного окислительного реагента.

Производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, могут существовать в несольватированной и сольватированной формах. Термин сольват используется в настоящем изобретении для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и одну или большее количество молекул фармацевтически приемлемого растворителя. Термин гидрат используется, когда указанным растворителем является вода. Примеры сольватированных форм включают, но не ограничиваются только ими, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, связанные с водой, ацетоном, дихлорметаном, 2-пропанолом, этанолом, метанолом, диметилсульфоксидом (ДМСО), этилацетатом, уксусной кислотой, этаноламином или их смесями.

Кроме того, в частности, предполагается, что в контексте настоящего изобретения одна молекула растворителя может быть связана с одной молекулой соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, так, что образуется гидрат. Кроме того, в частности, предполагается, что в контексте настоящего изобретения более, чем одна молекула растворителя может быть связана с одной молекулой соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, так, что образуется дигидрат. Кроме того, в частности, предполагается, что в контексте настоящего изобретения менее, чем одна молекула растворителя может быть связана с одной молекулой соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, так, что образуется полугидрат. Кроме того, сольваты, предлагаемые в

настоящем изобретении, рассматриваются, как сольваты соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которые сохраняют биологическую эффективность несольватированных форм соединений.

В объем настоящего изобретения входят изотопно-меченые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в которых один или большее количество атомов заменены на атомы, обладающие таким же атомным номером, но атомной массой или массовым числом, отличающимся от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такой как ^{36}Cl , фтора, такой как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такой как ^{32}P , и серы, такой как ^{35}S . Предпочтительные изотопно-меченых соединений включают дейтерированные производные соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении термин дейтерированное производное включает соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, в которых в определенном положении по меньшей мере один атом водорода заменен на дейтерий. Дейтерий (D или ^2H) является стабильным изотопом водорода, содержание которого в природе составляет 0,015 мол. %.

Изотопно-меченые производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно можно получить по стандартным методикам, известным специалистам в данной области техники, или по методикам, аналогичным описанным в настоящем изобретении, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо использовавшегося ранее не содержащего изотопа реагента.

Пролекарства производных 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, описанных в настоящем изобретении, также входят в объем настоящего изобретения. Так, некоторые производные производных 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемых в настоящем изобретении, которые сами могут обладать низкой фармакологической активностью или не обладать фармакологической активностью, при введении в организм или нанесении на тело могут превращаться в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении,

обладающие необходимой активностью, например, путем гидролитического расщепления. Такие производные называются "пролекарствами".

Дополнительная информация об использовании пролекарств приведена в публикациях Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Пролекарства, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить, например, путем замены подходящих функциональных групп, содержащихся в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, некоторыми фрагментами, известными специалистам в данной области техники, как "профрагменты", описанные, например, в публикации Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Для специалистов в данной области техники очевидно, что в случае производных 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, которые являются твердыми веществами, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и соли могут существовать в разных кристаллических или полиморфных формах, или в аморфной форме, которые все входят в объем настоящего изобретения.

Обычно R^1 обозначает атом водорода, атом фтора, атом хлора или метильную группу, например, атом фтора, атом водорода или метильную группу. Предпочтительно, если R^1 обозначает атом фтора.

Обычно R^2 обозначает атом водорода или атом фтора. Предпочтительно, если R^2 обозначает атом водорода.

Обычно X обозначает группу $-NR^3-$. Альтернативно, X может обозначать $-O-$.

Обычно R^3 обозначает атом водорода.

Обычно Q обозначает Qa.

Если R^4 обозначает группу $-CO-R'$, то R' обычно не обозначает H.

Обычно R^4 обозначает группу $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$ или группу $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$.

Предпочтительно, если R^4 обозначает группу $-C(O)CH_2OH$ или группу $-C(O)CH_2CN$.

Обычно R^a обозначает гидроксигруппу, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкоксигруппу или аминогруппу.

Обычно G^1 обозначает группу $-O-R^6$, группу CN или моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, и является незамещенным или содержит один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_2 -гидроксиалкильную группу или линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкоксигруппу. Предпочтительно, если G^1 обозначает группу $-O-R^6$ моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, и является незамещенным или содержит один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкильную группу или линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкоксигруппу. Например, G^1 может обозначать группу $-O-R^6$.

Обычно R^6 обозначает линейную или разветвленную $(C_1-C_6\text{-алкокси})(C_1-C_6\text{-алкильную})$ группу или линейную или разветвленную C_1 - C_6 -алкильную группу, где указанная линейная или разветвленная C_1 - C_6 -алкильная группа является незамещенной или содержит один или более заместителей, выбранных из атома галогена и гидроксигруппы.

Обычно производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина не представляет собой:

- 3-{(3R)-3-[[2-(Диметиламино)этил](5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,
- 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,
- (3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}оксетан-3-ил)ацетонитрил,

- Этил-(3R)-3-[(5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат,

- 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол,

5 • 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,

- 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,

10 • 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,

- 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-{3-гидрокси-4-[(метиламино)метил]фенил}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,

15 • 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-{4-гидрокси-3-[(метиламино)метил]фенил}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,

или их фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или N-оксид, или стереоизомер, или дейтерированное производное.

20 Предпочтительно, если производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина не представляет собой:

- 3-{(3R)-3-[[2-(Диметиламино)этил](5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,

25 • 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,

- (3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил} оксетан-3-ил)ацетонитрил,

- Этил-(3R)-3-[(5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат,

30 • 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол,

- 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,

- 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]-
пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,
- 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 5 • 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-пиперазин-1-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,
- 3-[(3R)-3-({6-[4-(Гидроксиметил)фенил]-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]-
пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,
- 3-((3R)-3-{[6-(4-Формилфенил)-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
10 илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]-
пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,
- 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-фтор-4-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-
3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 15 • 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[3-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]-
пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,
- 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(3-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-{3-гидрокси-4-[(метиламино)метил]фенил}-2-
20 пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-
оксопропаннитрил,
- 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-{4-гидрокси-3-[(метиламино)метил]фенил}-2-
пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-
оксопропаннитрил,
- 25 • (R)-3-(3-((5-Фтор-6-(3-гидрокси-4-(гидроксиметил)фенил)-2-
(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-
оксопропаннитрил,
- (R)-3-(3-((5-Фтор-6-(4-формил-3-гидроксифенил)-2-(пиразоло[1,5-а]-
пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 30 или их фармацевтически приемлемую соль, или сольват, или N-оксид, или
стереоизомер, или дейтерированное производное.

Предпочтительно, если производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина не является соединением формулы (I), в которой

- X обозначает NR^3 ;
- R^1 обозначает Me или F;
- R^2 обозначает H;
- R^3 обозначает H или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

5 • G^1 обозначает N-морфолиновую группу, 4-гидроксиметил-N-пиперидинил, 4-гидроксиметилфенил, 4-формилфенил или фенил, замещенный гидроксигруппой или $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;

- Q обозначает Q^a ;
- R^4 обозначает $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или оксетанил, замещенный $-\text{CH}_2\text{CN}$.

Предпочтительно, если производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина не является соединением формулы (I), в которой

- X обозначает NR^3 ;
- R^1 обозначает Me или F;
- R^2 обозначает H;
- R^3 обозначает H или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- G^1 обозначает N-морфолиновую группу, 4-гидроксиметил-N-

15 пиперидинил, N-пиперазинил или фенил, и этот фенил содержит один или более, обычно 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, фтор, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ и $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;

- Q обозначает Q^a ;
- R^4 обозначает $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или оксетанил, замещенный $-\text{CH}_2\text{CN}$.

Обычно производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина не является соединением формулы (I), в которой

- X обозначает NR^3 ;
- R^1 обозначает Me или F;
- R^2 обозначает H;
- R^3 обозначает H или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

• G^1 обозначает N-морфолиновую группу, 4-гидроксиметил-N-пиперидинил, 4-гидроксиметилфенил, 4-формилфенил или фенил, замещенный гидроксигруппой или $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;

• Q обозначает Q^a ;

5 • R^4 обозначает $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или оксетанил, замещенный $-\text{CH}_2\text{CN}$,

или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом, или N-оксидом, или стереоизомером, или дейтерированным производным.

10 Обычно производное 2-(пиразолопиримидин-3-ил)пиримидина не является соединением формулы (I), в которой

• X обозначает NR^3 ;

• R^1 обозначает Me или F;

• R^2 обозначает H;

• R^3 обозначает H или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

15 • G^1 обозначает N-морфолиновую группу, 4-гидроксиметил-N-пиперидинил, N-пиперазинил или фенил, и этот фенил содержит один или более, обычно 1 или 2 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, фтор, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ и $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;

• Q обозначает Q^a ;

20 • R^4 обозначает $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ или оксетанил, замещенный $-\text{CH}_2\text{CN}$;

или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом, или N-оксидом, или стереоизомером, или дейтерированным производным.

Особенно предпочтительно, если:

25 а. X обозначает $-\text{O}-$; или

б. X обозначает $-\text{NR}^3$ - и R^3 выбран из группы, включающей:

i. группу $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}'\text{R}''$, в которой R' и R'' независимо обозначают линейную или разветвленную C_1 - C_3 -гидроксиалкильную группу или линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкоксигруппу; или

ii. группу $-\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$, в которой R' и R'' независимо обозначают атом водорода, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -гидроксиалкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкоксигруппу; или

5 iii. CH_2 -пирролидиновую группу; или

c. R^1 обозначает линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкоксигруппу или группу $-\text{CN}$; или

d. R^2 обозначает атом галогена или группу $-\text{CN}$; или

10 e. G^1 выбран из группы, включающей группу $-\text{CN}$, группу $-\text{CO}-\text{R}^a$, группу $-\text{O}-\text{R}^6$, и группу $-(\text{CHR}^7)_m-\text{NR}'\text{R}''$; или

f. G^1 выбран из группы, включающей фенильную группу, C_5 - C_7 -циклоалкильную группу, моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, и моноциклическую 5-6-членную гетероциклильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, где фенильная, циклоалкильная, гетероарильная и гетероциклильная группы содержат один или более заместителей, выбранных из группы, включающей линейную или разветвленную C_3 - C_6 -гидроксиалкильную группу, группу $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CN}$ и группу $-\text{CO}-\text{R}^a$, в которой R^a обозначает гидроксигруппу, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкоксигруппу или аминогруппу; или

20 g. Q обозначает Q_a и R^4 выбран из группы, включающей цианотиазольную группу и моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, где гетероарильная группа является незамещенной или содержит один или более заместителей, выбранных из группы, включающей группу $-(\text{CH}_2)_m-\text{CN}$ и C_1 - C_2 -гидроксиалкильную группу; или

25 h. Q обозначает Q_c и R' обозначает линейную или разветвленную C_1 - C_3 -гидроксиалкильную группу или линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкоксигруппу.

В предпочтительном варианте осуществления

- R^1 обозначает атом водорода, атом фтора, атом хлора или метильную группу, например, атом фтора, атом водорода или метильную группу, предпочтительно атом фтора;

- R^2 обозначает атом водорода или атом фтора, предпочтительно атом водорода;

- X обозначает $-O-$ или группу $-NR^3-$, предпочтительно группу $-NR^3-$;

- R^3 обозначает атом водорода;

- Q обозначает Qa;

- R^4 обозначает группу $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$ или группу $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$; предпочтительно, если R^4 обозначает группу $-C(O)CH_2OH$ или группу $-C(O)CH_2CN$;

- G^1 обозначает группу $-O-R^6$, группу CN или моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, которая является незамещенной или содержит один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, линейную или разветвленную C_1-C_4 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1-C_2 -гидроксиалкильную группу или линейную или разветвленную C_1-C_4 -алкоксигруппу, предпочтительно G^1 обозначает группу $-O-R^6$ моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, и является незамещенным или содержит один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, линейную или разветвленную C_1-C_4 -алкильную группу или линейную или разветвленную C_1-C_4 -алкоксигруппу; и

- R^6 обозначает линейную или разветвленную $(C_1-C_6\text{-алкокси})(C_1-C_6\text{-алкильную})$ группу или линейную или разветвленную C_1-C_6 -алкильную группу, где указанная линейная или разветвленная C_1-C_6 -алкильная группа является незамещенной или содержит один или более заместителей, выбранных из атома галогена и гидроксигруппы.

В более предпочтительном варианте осуществления

- X обозначает $-O-$ или группу $-NR^3-$,

• R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, включающей атом водорода, атом фтора и метильную группу;

• R^3 выбран из группы, включающей атом водорода и метильную группу;

• G^1 выбран из группы, включающей группу $-CN$, группу $-CONH_2$, группу $-CO_2Et$, группу $-CO_2iPr$, группу $-OR^6$, группу $-NHCH_2CH_2OH$, фенильную группу, пиридиновую группу, пиразолильную группу, пиперидиновую группу, пиперазининовую группу, морфолинильную группу, где фенильная, пиридиновая, пиразолильная, пиперидиновая, пиперазининовая и морфолинильная группы являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, метильную группу, группу $-CH_2OH$, группу $-CH_2-C(OH)(CH_3)_2$, метоксигруппу, аминогруппу, группу $-N(CH_3)_2$, группу $-COOH$ и группу $-CO_2Et$;

• R^4 выбран из группы, включающей группу $-CO(CH_2)-OH$; группу $-CO(CH_2)-CN$, пиразининовую группу и пиримидининовую группу, где пиразининовая и пиримидининовая группы независимо являются незамещенными или замещены группой CN или группой $-CH_2OH$;

• R^5 обозначает группу $-CH_2-CN$;

• G_2 обозначает пиримидиновую группу или пиридиновую группу, где пиримидиновая и пиридиновая группы являются незамещенными или замещены атомом фтора; и

• R^6 выбран из группы, включающей атом водорода, группу $-CH_2CO_2CH_2Ph$, группу $-(CH_2)_2OCH_3$, группу $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$, группу $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, метильную группу, этильную группу, бутильную группу, группу $-CH_2CF_3$, группу $-CH_2CHF_2$, группу $CH(CH_3)_2$, группу $-(CH_2)_{2-3}-OH$, группу $-(CH_2)_{2-3}N(CH_3)_2$, группу $-CH(CH_3)-CH_2OH$, группу $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.

Предпочтительные отдельные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают:

(транс-4-{[5-Фтор-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}циклогексил)ацетонитрил;

(транс-4-{[6-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}циклогексил)ацетонитрил;

{транс-4-[(5-Фтор-6-пиперазин-1-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил;

[транс-4-({6-[4-(Диметиламино)пиперидин-1-ил]-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)циклогексил]ацетонитрил;

5 (транс-4-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} циклогексил)ацетонитрил;

{транс-4-[(6-{[(2S)-2,3-Дигидроксипропил]окси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил;

10 {транс-4-[(6-{[(2R)-2,3-Дигидроксипропил]окси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил;

[транс-4-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)циклогексил]ацетонитрил;

[транс-4-({6-[2-(Диметиламино)этокси]-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)циклогексил]ацетонитрил;

15 [транс-4-({6-[2-(Диметиламино)этокси]-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)циклогексил]ацетонитрил;

6-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-N-[(1S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этил]-2-пиразоло [1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин;

20 2-[(5-Фтор-6-{[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]этанол;

(2S)-3-[(5-Фтор-6-{[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1,2-диол;

3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

25 3-{(3R)-3-[(6-Бутокси-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил;

3-((3R)-3-{[6-(2-Этоксиэтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

30 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

3-((3R)-3-{[6-(6-Амиопиридин-3-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

3-{(3R)-3-[[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил](метил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил;

5 1-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ол;

2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

10 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

2-{(3R)-3-[(5-Метил-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

15 2-((3R)-3-{[6-(2-Метоксиэтокси)-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

Этил-1-(5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилат;

20 2-((3R)-3-{[5-Фтор-2-(5-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

Этил-1-(6-{[(3R)-1-(цианоацетил)пиперидин-3-ил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилат;

1-(6-{[(3R)-1-(Цианоацетил)пиперидин-3-ил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

25 2-((3R)-3-{[5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

1-[4-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол;

30 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(6-метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

- 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;
 Этил-5-(5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-2-карбоксилат;
- 5 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 10 3-[(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1-ол;
 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;
 5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ол;
- 15 Бензил-[(5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]ацетат;
 2-{(3R)-3-[(6-Этокси-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;
 Этил-5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилат;
- 20 5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбонитрил;
 5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксамид;
- 25 2-((3R)-3-{[5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
 2-((3R)-3-{[6-(2,2-Дифторэтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-изопропокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;
- 30 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;
 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил;

5-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбонитрил;

(5-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил} пиразин-2-ил)метанол;

5 5-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил} пиразин-2-карбонитрил;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил;

10 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(1S)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

(2S)-2-[(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1-ол;

2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

15 (2R)-2-[(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1-ол;

2-{(3R)-3-[(5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

20 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

25 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

30 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} окси)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} окси)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

5 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

10 1-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]окси}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ол;

3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

2-{(3R)-3-[[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил](метил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

15 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

5-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-2-карбоновая кислота;

20 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-пиридин-4-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

2-[(3R)-3-({6-[6-(Диметиламино)пиридин-3-ил]-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

2-{(3R)-3-[(5-Фтор-2'-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-4,5'-бипиримидин-6-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

25 2-((3R)-3-{[6-(2-Этоксизтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

30 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

2-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

3-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

- 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;
- 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;
- 5 (2S)-1-[(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]окси}-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-2-ол;
- 5-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]пиразин-2-карбонитрил;
- Изопропил-5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-
10 пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилат;
- 2-{(3R)-3-[(6-Метокси-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-
4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;
- 2-{(3R)-3-[(6-Метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-
ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;
- 15 3-{(3R)-3-[(6-Метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-
ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил;
- 2-((3R)-3-{[6-(2-Метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-
4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 3-((3R)-3-{[6-(2-Метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-
20 4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- 2-((3R)-3-{[6-(2-Метоксипиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 2-((3R)-3-{[6-(6-Метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 25 3-((3R)-3-{[6-(6-Метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- 2-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 3-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
30 илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- 3-((3R)-3-{[6-(2-Гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- 5-((3R)-3-{[6-(2-Гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбонитрил;

5-(6-{[(3R)-1-Гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-3-ол;

3-((3R)-3-{[6-(5-Гидроксипиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

5 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)(метил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол; или

их фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, сольват, стереоизомер или дейтерированное производное.

Особый интерес представляют:

10 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

3-((3R)-3-{[6-(2-Этоксиэтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

15 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(6-метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

20 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

3-[(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1-ол;

25 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

2-{(3R)-3-[(6-Этокси-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбонитрил;

30 2-((3R)-3-{[6-(2,2-Дифторэтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

2-{(3R)-3-[(5-фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

2-[(3R)-3-[(6-Метокси-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

5 2-[(3R)-3-[(6-Метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

3-[(3R)-3-[(6-Метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

10 2-[(3R)-3-{{6-(2-Метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино}пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

3-[(3R)-3-{{6-(2-Метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино}пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

2-[(3R)-3-{{6-(2-Метоксипиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино}пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

15 2-[(3R)-3-{{6-(6-Метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино}пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

3-[(3R)-3-{{6-(6-Метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино}пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

20 3-[(3R)-3-{{6-(2-Гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино}пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

5-(6-{{(3R)-1-Гликолоилпиперидин-3-ил}амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-3-ол;

3-[(3R)-3-{{6-(5-Гидроксипиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино}пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил; или

25 их фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, сольват, стереоизомер или дейтерированное производное.

ОБЩИЕ МЕТОДИКИ СИНТЕЗА

Производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить с использованием методик и процедур, описанных в настоящем изобретении, или с использованием аналогичных методик и процедур. Следует понимать, что, если указаны типичные или предпочтительные условия осуществления способа (т.е. температура, продолжительность реакции, молярные соотношения реагентов, растворителей, давление и т.п.), то, если не указано иное, можно использовать другие условия

осуществления способа. Оптимальные условия проведения реакции могут меняться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия специалист в данной области техники может установить с помощью стандартных методик оптимизации.

Кроме того, как очевидно для специалистов в данной области техники, для защиты некоторых функциональных групп от вступления в нежелательные реакции может потребоваться использование обычных защитных групп. Выбор защитной группы, подходящей для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия введения и удаления защитных групп хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы и их введение и удаление описаны в публикации T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999, и в цитированной в ней литературе.

Способы получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведены в качестве дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения и проиллюстрированы с помощью приведенных ниже методик.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения общей формулы (I) можно получить с помощью следующего пути синтеза, представленного на схеме 1:

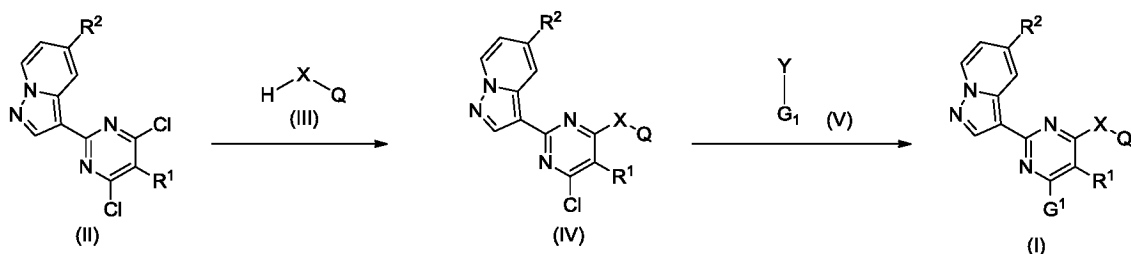


Схема 1

Обработка дихлорпиримидинов формулы (II) аминами или спиртами формулы (III) в присутствии основания, такого как триэтиламин или гидрокарбонат натрия, в растворителе, таком как метанол или этанол, при температурах, находящихся в диапазоне от температуры окружающей среды до температуры кипения, дает соединения формулы (IV).

В конкретном случае, в котором G_1 обозначает арильное или гетероарильное кольцо, соединения формулы (I) можно получить из хлорпиримидинов формулы (IV) по реакции с соединениями формулы (V), в которой Y обозначает бороновую кислоту или боронатный эфир, при условиях

проведения реакции Судзуки-Мияура (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457). Такие реакции можно катализировать подходящим палладиевым катализатором, таким как комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладий(II)дихлорида с дихлорметаном или тетраakis(трифенилфосфин) палладий(0), и проводить в растворителе, таком как толуол, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, в присутствии основания, такого как карбонат цезия или карбонат натрия, при температурах, находящихся в диапазоне от 80 до 110°C, с использованием или без использования микроволнового излучения.

Бороновые кислоты или боронаты формулы (V), в которой G_1 обозначает арильное или гетероарильное кольцо, и Y обозначает бороновую кислоту или боронатный эфир, могут иметься в продаже или их можно получить из соответствующих галогенпроизводных формулы (V), в которой Y обозначает атом брома или атом хлора, путем обработки с помощью соответствующим содержащим бор реагентом, таким как 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан), с использованием палладиевого катализатора, такого как комплекс бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорида с дихлорметаном или бис(дибензилиденацетон)палладий(0), в растворителе, таком как 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, в присутствии или при отсутствии лиганда, такого как трициклогексилфосфин, в присутствии основания, такого как ацетат калия, при температурах, находящихся в диапазоне 80-150°C, с использованием или без использования микроволнового излучения.

В другом конкретном случае, в котором G_1 обозначает гетероциклическую группу, присоединенную к пиримидиновому кольцу через атом азота, группу -CN, $(CHR_7)_m-NR'R''$ или группу $-O-R^6$, соединения формулы (I) можно получить по реакции хлорпроизводных формулы (IV) с гетероциклическими или линейными аминами, спиртами или цианидами формулы (V), в которой Y обозначает атом водорода или металла, в присутствии основания, такого как гидрокарбонат натрия или N-этил-N-изопропилпропан-2-амин, без использования растворителя или в растворителе, таком как N,N'-диметилацетамид или 1-метилпирролидин-2-он, при температурах, находящихся в диапазоне 80-130°C, с использованием или без использования микроволнового излучения.

Соединения формулы (II) можно получить так, как представлено на схеме 2:

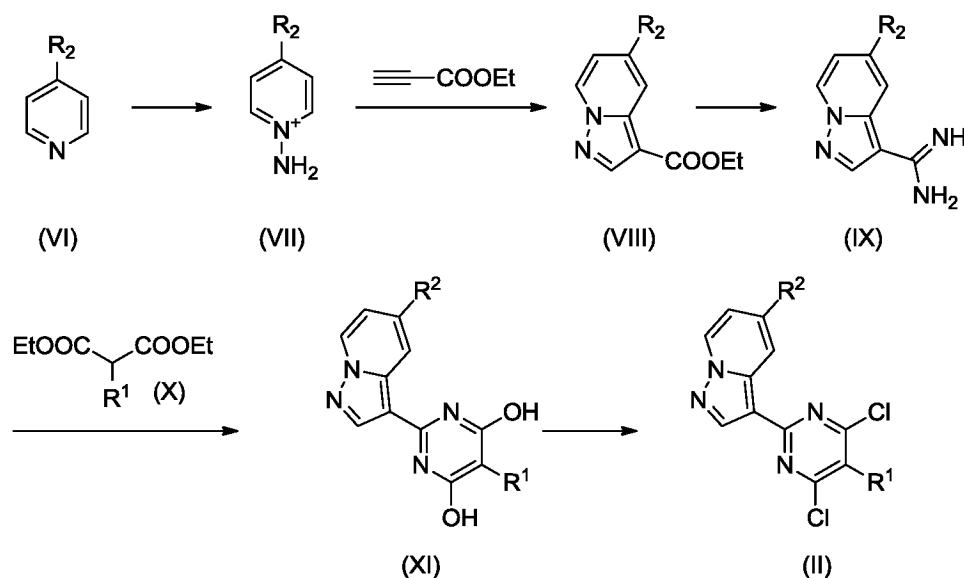
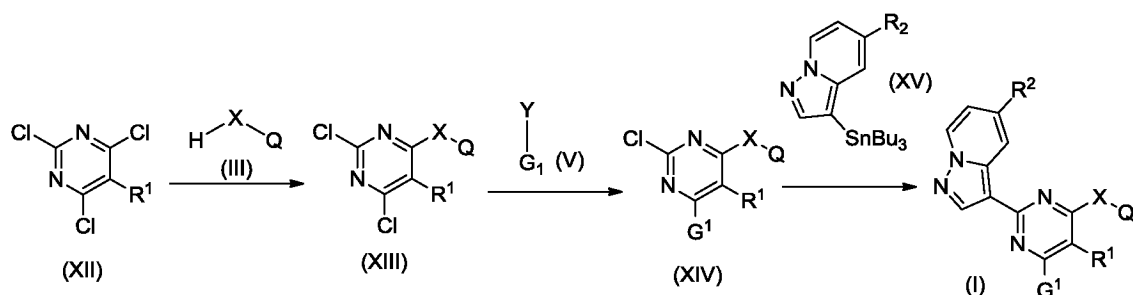


Схема 2

- 5 Реакция этилпропиолата с солями N-аминопиридиния формулы (VII) в присутствии основания, например, карбоната калия, в растворителе, таком как N,N'-диметилформамид, при температурах, находящихся в диапазоне от 0°C до температуры окружающей среды, дает сложные эфиры формулы (VIII). Соли N-аминопиридиния формулы (VII) могут иметься в продаже или их можно
- 10 получить по реакции соответствующих пиридинов формулы (VI) с O-(мезитилсульфонил)гидроксиламином в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при температурах, находящихся в диапазоне от 0°C до температуры окружающей среды. Обработка сложных эфиров формулы (VIII) смесью триметилалюминия и хлорида аммония в растворителе, таком как
- 15 толуол, при 80°C дает промежуточные амидины формулы (IX). Амидины формулы (IX) можно ввести в реакцию с малонатными эфирами формулы (X) и получить дигидроксипиримидины формулы (XI). Такие реакции можно провести в присутствии подходящего основания, такого как метоксид натрия, в растворителе, таком как метанол, при температурах, находящихся в диапазоне от
- 20 0°C до температуры окружающей среды. Дигидроксипиримидины формулы (XI) можно превратить в дихлорпиримидины формулы (II) путем обработки подходящим хлорирующим реагентом, например, оксихлоридом фосфора(V), при температурах, находящихся в диапазоне от 25°C до температуры кипения.

В конкретном случае, в котором G_1 обозначает арильное или гетероарильное кольцо, соединения общей формулы (I) также можно получить с помощью альтернативного пути синтеза, представленного на схеме 3:



5 Схема 3

Обработка трихлорпиримидинов формулы (XII) аминами формулы (III) в присутствии основания, такого как триэтиламин или гидрокарбонат натрия, в растворителе, таком как этанол, при -20°C дает соединения формулы (XIII).

В конкретном случае, в котором G_1 обозначает арильное или гетероарильное кольцо, соединения формулы (XIV) можно получить из дихлорпиримидинов формулы (XIII) по реакции с соединениями формулы (V), в которой Y обозначает бороновую кислоту или боронатный эфир, при условиях проведения реакции Судзуки-Мияура. Такие реакции можно катализировать подходящим палладиевым катализатором, таким как

10 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), и проводить в растворителе, таком как 1,2-диметоксиэтан, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, при 80°C . Реакция хлорпиримидинов формулы (XIV) со станнанами формулы (XV) в присутствии палладиевого катализатора, такого как

15 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в растворителе, таком как 1,4-диоксан, при 100°C дает соединения формулы (I).

20

В еще одном конкретном случае у соединений формулы (I), в которой остаток, присоединенный к G_1 , или Q содержит гидроксильный, фенольный или карбоксильный фрагмент, функционализированный подходящей защитной группой, такой как бензильная группа (Bn) или метоксигруппа (OMe), можно

25 удалить защитную группу гидроксильного, фенольного или карбоксильного фрагмента при стандартных условиях (*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, ISBN: 0471697540). В конкретном случае первичных спиртов

свободный гидроксильный фрагмент можно затем окислить при стандартных условиях и получить соответствующий альдегид.

В еще одном конкретном случае у соединений формулы (I), в которой остаток, присоединенный к G₁, или Q содержит аминный фрагмент,

- 5 функционализированный подходящей защитной группой, такой как трет-бутоксикарбонильная группа (BOC) или бензилоксикарбонильная группа (CBZ), можно удалить защитную группу аминного фрагмента при стандартных условиях (*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, ISBN: 0471697540). Затем соответствующий свободный амин можно функционализировать при
- 10 стандартных условиях и получить соответствующие амиды, карбаматы и N-алкилированные и N-арилированные амины.

Исходные соединения имеются в продаже или можно получить по обычным методикам синтеза, известным в данной области техники.

- Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и
- 15 промежуточных продуктов, предназначенных для использования в синтезах, проиллюстрированы с помощью приведенных ниже примеров (1-63) (включая примеры препаратов (препараты 1-8)) и приведены в таком порядке, чтобы представить специалисту в данной области техники достаточно ясное и полное разъяснение настоящего изобретения, но их не следует рассматривать в качестве
- 20 ограничивающих важные отличительные признаки его объекта, представленного в предыдущих частях настоящего описания.

ПРЕПАРАТЫ

ПРЕПАРАТ 1

Пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксимидамид

- 25 а) Этилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

- Карбонат калия (6,10 г, 44,14 ммоль) при перемешивании при 0°C добавляли к раствору 1-аминопиридиниййодида (6,57 г, 29,59 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (44 мл). Затем по каплям добавляли этилпропионат (3 мл, 29,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при
- 30 комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подвергали распределению между водой и хлороформом. Органическую фазу отделяли, промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия и растворитель

выпаривали досуха и получали искомое соединение (5,51 г, 96%) в виде красного масла.

МСНР (масс-спектрометрия низкого разрешения) (m/z): 191 ($M+1$)⁺.

b) Пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксимидамид

- 5 2,0 М Раствор триметилалюминия в толуоле (58,9 мл, 118,29 ммоль) при перемешивании при 0°C по каплям добавляли к суспензии хлорида аммония (5,90 г, 118,29 ммоль) в толуоле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли раствор
- 10 этилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (препарат 1a, 7,50 г, 39,43 ммоль) в толуоле (20 мл) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Добавляли дополнительные количества 2,0 М раствора триметилалюминия в толуоле (58,9 мл, 118,29 ммоль) и хлорида аммония (5,90 г, 118,29 ммоль) в толуоле (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 24
- 15 мл). Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и промывали метанолом и фильтрат выпаривали досуха. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/этанол состава 7:3) давала искомое соединение (4,72 г, 74%) в виде желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 161 ($M+1$)⁺.

- 20 c) 5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпириимидин-4,6-диол

- Пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксимидамид (препарат 1b, 4,75 г, 29,47 ммоль) при перемешивании при 0°C порциями добавляли к раствору натрия (1,63 г, 71,02 ммоль) в метаноле (120 мл). Затем добавляли диэтил-2-фтормалонат (7,0 мл, 44,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при
- 25 температуре, равной от 0°C до комнатной температуры, в течение ночи. Растворитель выпаривали досуха и получали искомое соединение (7,25 г, 99%) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

МСНР (m/z): 247 ($M+1$)⁺.

- 30 ¹H-ЯМР (ядерный магнитный резонанс) δ (300 МГц, ДМСО-d₆): 7,23 (t, 1H), 7,50 - 7,73 (m, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,85 - 8,94 (m, 2H), 11,83 (bs, 1H), 12,70 (br.s., 1H).

d) 3-(4,6-Дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

Смесь 5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4,6-диола (препарат 1с, 7,00 г, 28,43 ммоль) и оксихлорида фосфора(V) (55 мл, 589 ммоль) перемешивали при 110°C в течение 24 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали распределению между дихлорметаном и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (от гексанов до дихлорметана) и получали искомое соединение (5,3 г, 65%) в виде желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 283 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 7,00 (td, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 8,62 (ddt, 2H), 8,74 (s, 1H).

ПРЕПАРАТ 2

{транс-4-[(6-Хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино] циклогексил}ацетонитрил

Смесь 3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (препарат 1d, 0,30 г, 1,06 ммоль), (транс-4-аминоциклогексил)ацетонитрилгидрохлорида* (0,22 г, 1,27 ммоль) и гидрокарбоната натрия (0,39 г, 4,63 ммоль) в этаноле (6 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток подвергали распределению между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от гексанов до этилацетата) и получали искомое соединение (0,30 г, 72%) в виде твердого вещества.

*Получали по экспериментальной методике, описанной в WO2011157397, препарат 50.

МСНР (m/z): 385 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 3

(*S*)-6-Хлор-5-фтор-N-(1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиримидин-4-амин

Смесь 3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (препарат 1d, 1,00 г, 3,53 ммоль), (1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина гидрохлорида (0,85 г, 6,06 ммоль) и гидрокарбоната натрия (1,40 г, 16,66 ммоль) в этаноле (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток кристаллизовали из метанола и получали искомое соединение (1,25 г, 82%) в виде твердого вещества.

МСНР (*m/z*): 387 (*M*+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 4

6-Хлор-5-фтор-N-[(1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-2-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде твердого вещества (70%) из 3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (препарат 1d) и (1*S*)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанамина по экспериментальной методике, описанной для препарата 3, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (*m/z*): 388 (*M*+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,72 (d, 3H), 5,63 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 8,52 (m, 2H), 8,64 (d, 2H).

ПРЕПАРАТ 5

трет-Бутил-(3*R*)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

(*R*)-трет-Бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (2,97 г, 14,83 ммоль) добавляли к раствору 3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (препарат 1d, 3,50 г, 12,36 ммоль) и триэтиламина (2,0 мл, 15,08 ммоль) в этаноле (80 мл) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпаривали при пониженном давлении и добавляли воду. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (5,60 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 447 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,6 (s, 9H), 1,7 - 1,9 (m, 3H), 2,0 - 2,1 (m, 1H), 3,5 (bs, 4H), 4,3 (d, 1H), 5,2 (s, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,3 - 7,4 (m, 1H), 8,5 (t, 2H), 8,3 (s, 1H).

5 ПРЕПАРАТ 6

3-{(3R)-3-[(6-Хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил

а) 6-Хлор-5-фтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

10 4,0 М Раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (31,4 мл, 125,6 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5, 5,61 г, 12,55 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный осадок
15 отфильтровывали и промывали 1,4-диоксаном и диэтиловым эфиром и сушили в вакууме и получали гидрохлорид искомого соединения (5,50 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 347 (M+1)⁺.

20 ¹H-ЯМР δ (300 МГц, CD₃OD): 1,73 - 2,24 (m, 5H), 2,93 - 3,15 (m, 2H), 3,43 (t, 1H), 3,61 - 3,73 (m, 1H), 4,44 - 4,75 (m, 1H), 7,10 (td, 1H), 7,50 (ddd, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,61 (dd, 2H).

б) 3-{(3R)-3-[(6-Хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил

25 3-[(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)окси]-3-оксопропаннитрил (получали, как это описано в ВЕ 875054(A1), 3,58 г, 19,66 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-5-фтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (препарат 6а, 5,5 г, 13,10 ммоль) и триэтиламина (9,1 мл, 65,7 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 3-[(2,5-
30 диоксопирролидин-1-ил)окси]-3-оксопропаннитрила (0,80 г, 4,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 5 ч. Полученную смесь подвергали распределению между водой и этилацетатом, органический слой отделяли и водную фазу дважды экстрагировали

этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от гексанов до этилацетата) и получали искомое соединение (0,37 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 414 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,71 - 2,02 (m, 4H), 2,20 (t, 1H), 3,34 - 3,51 (m, 2H), 3,62 - 3,71 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,30 (bs, 1H), 4,60 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 6,91 (dt, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 8,40 - 8,61 (m, 2H), 8,7 (s, 1H).

ПРЕПАРАТ 7

(R)-1-(3-((6-Хлор-5-фтор-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтанон

Смесь 6-хлор-5-фтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (препарат 6a, 0,46 г, 1,10 ммоль), 2-гидроксиуксусной кислоты (0,10 г, 1,10 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфата (0,54 г, 1,42 ммоль) и триэтиламина (0,53 мл, 3,82 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь подвергали распределению между водой и этилацетатом, органический слой отделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и получали искомое соединение (0,37 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 405 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 8

трет-Бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-метил-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

а) 5-Метил-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диол

Пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксимидамид (препарат 1b, 2,89 г, 18,05 ммоль) и диэтилметилмалонат (6,44 мл, 37,45 ммоль) при 0°C порциями добавляли к раствору натрия (1,24 г, 53,91 ммоль) в метаноле (14 мл) и

полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали досуха и остаток растворяли в воде и подкисляли 6 н. раствором хлористоводородной кислоты до pH=1. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме и получали искомое

5 соединение (3,54 г, 81%) в виде желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 243 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,79 (s, 3H), 7,10 - 7,14 (t, 1H), 7,52 - 7,56 (dd, 1H), 8,73 - 8,75 (d, 1H), 8,81 - 8,83 (d, 1H), 8,91 (s, 1H).

b) 3-(4,6-Дихлор-5-метилпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин

10 Получали в виде твердого вещества (30%) из 5-метил-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диола (препарат 8a) и оксихлорида фосфора(V) по экспериментальной методике, описанной для препарата 1b, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (смесь гексаны/этилацетат состава 1:4).

15 МСНР (m/z): 279 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 2,47 (s, 3H), 6,93 - 6,97 (t, 1H), 7,39 - 7,44 (dd, 1H), 8,53 - 8,56 (m, 1H), 8,71 (s, 1H).

с) (R)-трет-Бутил-3-((6-хлор-5-метил-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

20 Смесь 3-(4,6-дихлор-5-метилпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (препарат 8b, 1,11 г, 3,98 ммоль), (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,93 г, 4,65 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,04 мл, 5,97 ммоль) в этаноле (12 мл) перемешивали при 80°C в течение 68 ч. Затем добавляли N,N'-диметилацетамид (9 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в

25 течение еще 68 ч. Этанол выпаривали и добавляли избыток воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили и получали искомое соединение (1,49 г, 85%).

МСНР (m/z): 443 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 9

30 трет-Бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-(3R)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (853 мг, 4,24 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли трет-бутоксид калия (476 мг, 4,24

ммоля). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем добавляли 3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин (препарат 1d, 1,00 г, 2,53 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем при 50°C в течение 1 ч и затем растворитель удаляли. Остаток подвергали распределению между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над сульфатом магния и выпаривали досуха. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от гексана до смеси 30% гексана/этилацетат) и получали искомое соединение (1,40 г, 89%) в виде палевого твердого вещества.

МСНР (m/z): 448 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 10

трет-Бутил-(3R)-3-[(6-хлор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

а) 2-Пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4,6-диол

К охлажденному в бане со льдом раствору метоксида натрия (получали из 0,77 г металлического натрия в 30 мл метанола) добавляли пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксимидамидхлоргидрат (препарат 1b, 1,68 г, 8,54 ммоль) и диэтилмалонат (3,16 мл, 20,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли метоксид натрия (0,200 г натрия в 10 мл метанола) и диэтилмалонат (1 мл, 9,75 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в воде (50 мл). После перемешивания в течение 30 мин раствор обрабатывали 2 н. раствором хлористоводородной кислоты. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме и получали искомое соединение (993 мг, 51%) в виде палевого твердого вещества.

МСНР (m/z): 229 (M+1)⁺.

б) 3-(4,6-Дихлорпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

Получали в виде твердого вещества (69%) из 2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4,6-диола (препарат 10a) и оксихлорида фосфора(V) по экспериментальной методике, описанной для препарата 1d.

МСНР (m/z): 265 (M+1)⁺.

с) трет-Бутил-(3R)-3-[(6-хлор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

5 трет-Бутил-(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (716 мг, 3,58 ммоль) добавляли к раствору 3-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (препарат 10b, 790 мг, 2,98 ммоль) и триэтиламина (623 мкл, 4,46 ммоль) в этаноле (20 мл) и полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 64 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в этилацетате и раствор промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от хлороформа до смеси 5% хлороформа/метанол) и получали искомое соединение (1,22 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 430 (M+1)⁺.

15 ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

(транс-4-{[5-Фтор-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}циклогексил)ацетонитрил

20 Суспензию {транс-4-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрила (препарат 2, 0,060 г, 0,16 ммоль) и пиперидин-4-ола (0,063 г, 0,62 ммоль) в N,N'-диметилацетамиде (0,3 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и получали искомое соединение (0,045 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 450 (M+1)⁺.

30 ¹H-ЯМР δ (300 МГц, ДМСО-d₆): 1,18 - 1,50 (m, 6H), 1,57 - 1,72 (m, 1H), 1,78 - 1,93 (m, 4H), 1,97 - 2,09 (m, 2H), 3,11 - 3,28 (m, 2H), 3,62 - 3,78 (m, 1H), 3,86 - 3,98 (m, 1H), 3,98 - 4,15 (m, 2H), 4,72 (d, 1H), 6,64 - 6,74 (m, 1H), 6,94 - 7,06 (m, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,75 (d, 1H).

ПРИМЕР 2

(транс-4-{[6-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}циклогексил)ацетонитрил

а) трет-Бутил-[1-(6-{[транс-4-(цианометил)циклогексил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамат

Смесь (S)-6-хлор-5-фтор-N-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-амина (препарат 2, 0,080 г, 0,21 ммоль), трет-бутилпиперидин-4-илкарбамата (0,060 г, 0,30 ммоль) и гидрокарбоната натрия (0,070 г, 0,83 ммоль) в N,N'-диметилацетамиде (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (0,095 г, 79%).

МСНР (m/z): 551 (M+1)⁺.

б) (транс-4-{[6-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}циклогексил)ацетонитрил

4,0 М Раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (0,5 мл, 2,60 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-[1-(6-{[транс-4-(цианометил)циклогексил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (соединение примера 2а, 0,095 г, 0,17 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель выпаривали досуха и остаток разбавляли водой. Значение pH устанавливали равным 9 путем добавления 2 н. водного раствора гидроксида натрия, смесь экстрагировали дихлорметаном (×3), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили и растворитель выпаривали досуха. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол/аммиак состава 100:8:1) и получали искомое соединение (0,029 г, 37%) в виде бежевого твердого вещества.

МСНР (m/z): 449 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,20 - 1,53 (m, 6H), 1,70 - 1,85 (m, 1H), 1,87 - 2,07 (m, 4H), 2,25 - 2,41 (m, 4H), 2,88 - 3,13 (m, 3H), 3,92 - 4,16 (m, 1H), 4,32 - 4,46 (m, 2H), 4,52 (dd, 1H), 6,79 - 6,87 (m, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 1H), 8,40 - 8,52 (m, 2H), 8,55 (s, 1H).

ПРИМЕР 3

{транс-4-[(5-Фтор-6-пиперазин-1-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил

а) трет-Бутил-4-(6-{[транс-4-(цианометил)циклогексил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Получали в виде твердого вещества (60%) из {транс-4-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрила (препарат 2) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата по экспериментальной методике, описанной в примере 2а.

10 МСНР (m/z): 535 (M+1)⁺.

б) {транс-4-[(5-Фтор-6-пиперазин-1-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил

Получали в виде твердого вещества (47%) из трет-бутил-4-(6-{[транс-4-(цианометил)циклогексил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение примера 3а) по экспериментальной методике, описанной в примере 2б.

МСНР (m/z): 435 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,17 - 1,49 (m, 5H), 1,92 - 2,08 (m, 2H), 2,25 - 2,39 (m, 4H), 2,94 - 3,11 (m, 4H), 3,65 - 3,77 (m, 4H), 3,95 - 4,12 (m, 1H), 4,53 (dd, 1H), 6,77 - 6,88 (m, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 1H), 8,40 - 8,51 (m, 2H), 8,54 (s, 1H).

ПРИМЕР 4

[транс-4-({6-[4-(Диметиламино)пиперидин-1-ил]-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)циклогексил]ацетонитрил

Получали в виде твердого вещества (33%) из {транс-4-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрила (препарат 2) и N,N-диметилпиперидин-4-амина по экспериментальной методике, описанной в примере 2а, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол/аммиак состава 100:8:1).

30 МСНР (m/z): 477 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,17 - 1,46 (m, 4H), 1,60 - 1,81 (m, 2H), 1,90 - 2,09 (m, 4H), 2,27 - 2,40 (m, 4H), 2,34 (s, 6H), 2,40 - 2,54 (m, 1H), 2,96 (t, 2H), 3,95

- 4,19 (m, 1H), 4,53 (d, 3H), 6,75 - 6,90 (m, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 1H), 8,41 - 8,52 (m, 2H), 8,55 (s, 1H).

ПРИМЕР 5

(транс-4-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}циклогексил)ацетонитрил

Этиленгликоль (0,32 мл, 5,83 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутоксид калия (0,043 г, 0,38 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли {транс-4-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил (препарат 2, 0,050 г, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подвергали распределению между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали досуха. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и получали искомое соединение (0,035 г, 65%) в виде твердого вещества.

МСНР (m/z): 411 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,20 - 1,50 (m, 4H), 1,69 - 1,89 (m, 1H), 1,97 - 2,09 (m, 2H), 2,26 - 2,42 (m, 4H), 3,11 - 3,29 (m, 1H), 3,98 - 4,14 (m, 3H), 4,64 - 4,81 (m, 3H), 6,84 - 6,92 (m, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 1H), 8,35 - 8,54 (m, 2H), 8,55 (s, 1H).

ПРИМЕР 6

{транс-4-[(6-{[(2S)-2,3-Диксипропил]окси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил

а) {транс-4-[(6-{[(4R)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил

Получали в виде твердого вещества (51%) из {транс-4-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрила (препарат 2) и [(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метанола по экспериментальной методике, описанной в примере 5.

МСНР (m/z): 481 (M+1)⁺.

b) {транс-4-[(6-{[(2S)-2,3-Диксипропил]окси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил

К раствору {транс-4-[(6-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}-5-фтор-2-пиразоло [1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-

5 ил)амино]циклогексил}ацетонитрила (соединение примера 6а, 0,051 г, 0,11 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли 1М раствор хлористоводородной кислоты (1 мл, 1 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали досуха, значение pH полученного раствора доводили до равного 8 путем добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия, смесь экстрагировали этилацетатом (×3), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили и растворитель выпаривали в вакууме и получали искомое соединение (0,036 г, 76%) в виде желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

15 ¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,43 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,73 (d, 2H), 4,82 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,55 (m, 2H).

ПРИМЕР 7

20 {транс-4-[(6-{[(2R)-2,3-Дигидроксипропил]окси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил

а) {транс-4-[(6-{[(4S)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил

25 Получали в виде твердого вещества (71%) из {транс-4-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрила (препарат 2) и [(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метанола по экспериментальной методике, описанной в примере 5.

МСНР (m/z): 481 (M+1)⁺.

b) {транс-4-[(6-{[(2R)-2,3-Дигидроксипропил]окси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил

30 Получали в виде светло-желтого твердого вещества (70%) из {транс-4-[(6-{[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрила (соединение примера 7а) по экспериментальной методике, описанной в примере 6b.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,35 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,36 (d, 2H), 2,48 (t, 1H), 3,75 (m, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,63 (d, 2H), 4,75 (d, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,51 (m, 2H).

5 ПРИМЕР 8

[транс-4-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)циклогексил]ацетонитрил

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (41%) из {транс-4-[(6-
10 {[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрила (препарат 2)
и 2-аминоэтанола по экспериментальной методике, описанной в примере 2а, с
последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-
хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси
дихлорметан/метанол состава 95:5).

15 МСНР (m/z): 410 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,16 - 1,51 (m, 4H), 1,72 - 1,88 (m, 1H), 1,96 -
2,12 (m, 2H), 2,25 - 2,44 (m, 4H), 3,66 - 3,83 (m, 2H), 3,86 - 3,95 (m, 2H), 3,99 -
4,13 (m, 1H), 4,26 (br. s., 1H), 4,48 (d, 1H), 5,03 (br. s., 1H), 6,86 (t, 1H), 7,33 (d,
1H), 8,41 - 8,54 (m, 2H), 8,56 (s, 1H).

20 ПРИМЕР 9

[транс-4-({6-[2-(Диметиламино)этокси]-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-
3-илпиримидин-4-ил}амино)циклогексил]ацетонитрил

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (56%) из {транс-4-[(6-
25 {[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрила (препарат 2)
и 2-(диметиламино)этанола по экспериментальной методике, описанной в
примере 5, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-
хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси
дихлорметан/метанол состава 95:5).

30 МСНР (m/z): 438 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,16 - 1,52 (m, 3H), 1,62 - 1,86 (m, 5H), 1,94 -
2,13 (m, 2H), 2,23 - 2,50 (m, 7H), 2,87 (t, 2H), 3,80 - 4,21 (m, 1H), 4,66 (t, 2H), 6,81
- 6,96 (m, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 2H), 8,43 - 8,65 (m, 2H).

ПРИМЕР 10

[транс-4-({6-[2-(Диметиламино)этокси]-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)циклогексил]ацетонитрил

Получали в виде белого твердого вещества (42%) из {транс-4-[(6-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрила (препарат 2) и 3-(диметиламино)пропан-1-ола по экспериментальной методике, описанной в примере 5, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 453 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,05 - 1,45 (m, 4H), 1,50 - 1,83 (m, 7H), 1,89 - 2,10 (m, 3H), 2,25 (s, 5H), 2,38 - 2,55 (m, 2H), 3,86 - 4,16 (m, 1H), 4,31 - 4,70 (m, 2H), 6,68 - 6,93 (m, 1H), 7,07 - 7,39 (m, 2H), 8,08 - 8,72 (m, 2H).

ПРИМЕР 11

6-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-N-[(1S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этил]-2-пиразоло [1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

а) трет-Бутил-[1-(5-фтор-6-{[(1S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамат

Получали в виде твердого вещества (60%) из (S)-6-хлор-5-фтор-N-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-амина (препарат 4) и трет-бутилпиперидин-4-илкарбамата по экспериментальной методике, описанной в примере 2а, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 551 (M+1)⁺.

б) 6-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-N-[(1S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этил]-2-пиразоло [1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде твердого вещества (68%) из трет-бутил-[1-(5-фтор-6-{[(1S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ил]карбамата (соединение примера 11а) по экспериментальной методике, описанной в примере 2б.

МСНР (m/z): 451 (M+1)⁺.

^1H -ЯМР δ (300 МГц, CDCl_3): 1,33 - 1,54 (m, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,85 - 2,10 (m, 3H), 2,88 - 3,26 (m, 3H), 4,41 (d, 2H), 5,36 - 5,51 (m, 1H), 5,60 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 7,31 - 7,47 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 - 8,55 (m, 2H).

ПРИМЕР 12

5 2-[(5-Фтор-6-{[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]этанол

Получали в виде твердого вещества (26%) из 6-хлор-5-фтор-N-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (препарат 5) и этиленгликоля по экспериментальной методике, описанной в
10 примере 5.

МСНР (m/z): 414 (M+1)⁺.

^1H -ЯМР δ (300 МГц, CDCl_3): 1,72 (d, 3H), 3,08 - 3,37 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 4,55 - 4,79 (m, 2H), 5,50 - 5,73 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,79 - 6,97 (m, 1H), 7,28 - 7,43 (m, 1H), 8,38 - 8,68 (m, 5H).

15 ПРИМЕР 13

(2S)-3-[(5-Фтор-6-{[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1,2-диол

а) 6-{[(4R)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}-5-фтор-N-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

20 Получали в виде твердого вещества (77%) из 6-хлор-5-фтор-N-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (препарат 5) и (R)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанола по экспериментальной методике, описанной в примере 5.

МСНР (m/z): 484 (M+1)⁺.

25 б) (2S)-3-[(5-Фтор-6-{[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1,2-диол

Получали в виде белого твердого вещества (12%) из 6-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси}-5-фтор-N-[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 13а) по
30 экспериментальной методике, описанной в примере 6b.

МСНР (m/z): 444 (M+1)⁺.

^1H -ЯМР δ (300 МГц, CDCl_3): 1,72 (d, 3H), 3,56 - 3,92 (m, 2H), 4,15 (br. s., 1H), 4,65 (d, 2H), 5,49 - 5,77 (m, 1H), 6,00 - 6,26 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 8,26 - 8,77 (m, 5H).

ПРИМЕР 14

5 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

10 Получали в виде оранжевого твердого вещества (76%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5) и этиленгликоля по экспериментальной методике, описанной в примере 5.

МСНР (m/z): 473 (M+1)⁺.

15 б) 2-({5-Фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)этанол

К раствору трет-бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 14а, 0,16 г, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 4,0 М раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (1,30 мл, 5,2 ммоль). Полученную
20 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и выпаривали в вакууме и получали дигидрохлорид искомого соединения (0,15 г, 93%) в виде желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 373 (M+1)⁺.

25 в) 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (38%) из 2-({5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)этанола (соединение примера 15b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-
30 хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 440 (M+1)⁺.

^1H -ЯМР δ (300 МГц, CDCl_3): 1,71 - 2,08 (m, 3H), 2,15 - 2,32 (m, 1H), 2,67 - 2,85 (m, 1H), 2,97 - 3,15 (m, 1H), 3,26 - 3,52 (m, 3H), 3,55 - 3,74 (m, 2H), 3,78 - 3,99 (m, 1H), 4,00 - 4,13 (m, 1H), 4,19 - 4,36 (m, 2H), 4,59 - 4,73 (m, 3H), 4,76 - 4,91 (m, 1H), 6,80 - 7,01 (m, 1H), 7,33 - 7,48 (m, 1H), 8,29 - 8,66 (m, 3H).

5 ПРИМЕР 15

3-{(3R)-3-[(6-Бутоксифтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил

а) трет-Бутил-(3R)-3-[(6-бутоксифтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

10 Металлический натрий (0,058 г, 2,52 ммоль) добавляли к бутан-1-олу (7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре до израсходования металлического натрия. Добавляли трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (препарат 5, 0,25 г, 0,56 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 90°C в
15 течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и подвергали распределению между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали рассолом, сушили и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный
20 режим: от гексанов до дихлорметана) и получали искомое соединение (0,174 г, 64%) в виде твердого вещества.

МСНР (m/z): 485 (M+1)⁺.

б) 6-Бутоксифтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

25 Получали в виде дигидрохлорида, желтое твердое вещество (100%), из трет-бутил-(3R)-3-[(6-бутоксифтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 15а) по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

МСНР (m/z): 385 (M+1)⁺.

30 в) 3-{(3R)-3-[(6-Бутоксифтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (58%) из 6-бутоксифтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-

амина (соединение примера 15b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7b. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

5 МСНР (m/z): 452 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 0,96 - 1,10 (m, 3 H), 1,26 (s, 2 H), 1,47 - 1,69 (m, 2 H), 1,69 - 2,01 (m, 4 H), 2,11 - 2,30 (m, 1 H), 2,93 (d, 1 H), 3,22 - 3,47 (m, 2 H), 3,52 - 3,73 (m, 1 H), 3,78 - 4,02 (m, 1 H), 4,15 - 4,31 (m, 1 H), 4,45 - 4,60 (m, 2 H), 4,63 - 4,82 (m, 1 H), 6,82 - 6,98 (m, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 1 H), 8,33 - 8,70 (m, 3 H).

ПРИМЕР 16

3-((3R)-3-{[6-(2-Этоксизтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

а) трет-Бутил-(3R)-3-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пири- {[6-(2-этоксизтоксидин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

Получали в виде бесцветного масла (81%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5) и 2-этоксизтанола по экспериментальной методике, описанной в примере 5.

20 МСНР (m/z): 501 (M+1)⁺.

б) 6-(2-Этоксизтокси)-5-фтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (100%) из трет-бутил-(3R)-3-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пири- {[6-(2-этоксизтоксипиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 16a) по экспериментальной методике, описанной в примере 15b.

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

в) 3-((3R)-3-{[6-(2-этоксизтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (60%) из 6-(2-этоксизтокси)-5-фтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 16b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7b. Неочищенное вещество очищали с

помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 468 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 0,73 - 1,01 (m, 1H), 1,14 - 1,36 (m, 4H), 1,69 - 2,08 (m, 3H), 2,13 - 2,30 (m, 1H), 2,93 (d, 1H), 3,19 - 3,47 (m, 2H), 3,54 - 3,74 (m, 3H), 3,77 - 4,02 (m, 2H), 4,12 - 4,32 (m, 1H), 4,59 - 4,87 (m, 3H), 6,79 - 6,98 (m, 1H), 7,29 - 7,43 (m, 1H), 8,33 - 8,68 (m, 3H).

ПРИМЕР 17

3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил

В пробирку Шленка помещали 3-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил (препарат 7b, 0,35 г, 0,85 ммоль), 4-гидроксиметилфенилбороновую кислоту (0,19 г, 1,28 ммоль), 2,0 М водный раствор карбоната натрия (0,64 мл, 1,28 ммоль) и 1,2-диметоксиэтан (4 мл). Пробирку Шленка обрабатывали путем проведения 3 циклов вакуумирование-повторное заполнение аргоном и затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (99 мг, 0,09 ммоль). После проведения дополнительных 3 циклов вакуумирование-повторное заполнение аргоном пробирку Шленка герметизировали и смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от гексанов до смеси гексаны/этилацетат состава 1:9) и получали искомое соединение (0,32 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 486 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,71 - 1,90 (m, 2H), 2,10-2,35 (m, 2H), 3,21 - 3,54 (m, 4H), 3,63 - 3,70 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 4,30 (br.s., 2H), 4,62 (dd, 1H), 4,81 (t, 2H), 5,10 (bs, 1H), 6,94 (dt, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 2H), 8,10 (d, 2H), 8,54 - 8,26 (m, 2H), 8,70 (s, 1H).

ПРИМЕР 18

3-((3R)-3-{[6-(6-Аминопиридин-3-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

Получали в виде твердого вещества (44%) из 3-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-

оксопропаннитрила (препарат 6b) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин по экспериментальной методике, описанной в примере 18, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 472 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,70 - 2,07 (m, 3H), 2,16 - 2,30 (m, 1H), 3,33 - 3,54 (m, 4H), 3,84 - 4,04 (m, 1H), 4,23 - 4,41 (m, 1H), 4,74 (d, 2H), 4,96 - 5,15 (m, 1H), 6,57 - 6,69 (m, 1H), 6,78 - 6,96 (m, 1H), 7,32 - 7,44 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,48 - 8,59 (m, 2H), 8,65 (d, 1H), 8,93 (dd, 1H).

ПРИМЕР 19

3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

Получали в виде твердого вещества (42%) из 3-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрила (препарат 6b) и (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты по экспериментальной методике, описанной в примере 18, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 487 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,68 - 2,08 (m, 3H), 2,18 - 2,33 (m, 1H), 3,13 - 3,52 (m, 4H), 3,57 - 3,72 (m, 1H), 3,87 - 3,99 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,27 - 4,44 (m, 1H), 5,09 (d, 1H), 6,85 - 6,97 (m, 2H), 7,34 - 7,44 (m, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,49 - 8,60 (m, 2H), 8,67 (d, 1H), 8,98 - 9,06 (m, 1H).

ПРИМЕР 20

3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,24 ммоль), (2-метилпиридин-4-ил)бороновой кислоты (0,46 г, 3,36 ммоль) и 0,18 г (0,22 ммоль)

комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном в диоксане (50 мл) добавляли 2М водный раствор карбоната цезия (3,36 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит[®], растворитель удаляли и остаток очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 90:10) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,827 г, 73%) в виде светло-желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 504 (M+1)⁺.

b) 5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

К раствору трет-бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 20a, 0,087 г, 0,17 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали распределению между водой и дихлорметаном. Водный слой отделяли и обрабатывали разбавленным раствором гидроксида до обеспечения щелочной реакции. Продукт экстрагировали дихлорметаном (×3) и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали досуха и получали искомое соединение (0,064 г, 92%) в виде светло-желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 404 (M+1)⁺.

c) 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (66%) из 5-фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 20b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенное вещество очищали с

помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 90:10).

МСНР (m/z): 471 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,80 – 2,31 (m, 5H), 2,68 – 2,85 (m, 3H), 3,20 – 4,61 (m, 7H), 5,14 – 5,35 (m, 1H), 6,85 – 6,98 (m, 1H), 7,35 – 7,45 (m, 1H), 7,82 – 8,04 (m, 2H), 8,43 – 8,77 (m, 4H).

ПРИМЕР 21

3-{(3R)-3-[[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил](метил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил

а) трет-Бутил-(3R)-3-[[5-фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил](метил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 20а, 0,218 г, 0,43 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,034 г, 1,42 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем добавляли метилйодид (0,040 мл, 0,64 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч и затем ее подвергали распределению между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении и получали 196 мг (выход 88%) искомого соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 518 (M+1)⁺.

б) 5-Фтор-N-метил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло [1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (94%) из трет-бутил-(3R)-3-[[5-фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил](метил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 21а) по экспериментальной методике, описанной в примере 20b.

МСНР (m/z): 418 (M+1)⁺.

с) 3-{(3R)-3-[[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил](метил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил

Получали в виде белесого твердого вещества (56%) из 5-фтор-N-метил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 21b) по экспериментальной методике, описанной в примере 20с. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 418 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,65 – 2,27 (m, 6H), 2,79 – 3,06 (m, 4H), 3,10 – 3,65 (m, 6H), 3,73 – 3,91 (m, 1H), 4,46 – 4,92 (m, 2H), 6,86 – 7,04 (m, 1H), 7,30 – 7,51 (m, 1H), 7,98 – 8,26 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,50 – 8,75 (m, 3H).

ПРИМЕР 22

1-(5-Фтор-6-[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-илпиперидин-4-ол

Суспензию 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанола (препарат 7, 0,060 г, 0,15 ммоль) и пиперидин-4-ола (0,060 г, 0,59 ммоль) в N,N'-диметилацетамиде (0,3 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и получали искомое соединение (0,046 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 470 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,66 - 1,95 (m, 4H), 1,97 - 2,09 (m, 2H), 2,11 - 2,28 (m, 1H), 2,98 - 3,35 (m, 3H), 3,41 - 3,59 (m, 2H), 3,64 - 3,81 (m, 1H), 3,84 - 4,06 (m, 3H), 4,16 - 4,32 (m, 5H), 4,54 - 4,71 (m, 1H), 6,75 - 6,93 (m, 1H), 7,17 - 7,37 (m, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,44 - 8,53 (m, 1H), 8,58 (d, 1H).

ПРИМЕР 23

2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

Получали в виде желтого твердого вещества (54%) из 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанола (препарат 7) и пиперидин-4-илметанола по экспериментальной методике, описанной в примере 22.

5 МСНР (m/z): 484 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,30 - 1,51 (m, 3H), 1,68 - 1,95 (m, 6H), 2,05 - 2,24 (m, 1H), 2,93 - 3,29 (m, 4H), 3,36 - 3,61 (m, 4H), 3,62 - 3,80 (m, 1H), 3,83 - 4,07 (m, 1H), 4,14 - 4,29 (m, 2H), 4,51 (d, 2H), 4,58 - 4,71 (m, 1H), 6,75 - 6,95 (m, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 1H), 8,37 - 8,52 (m, 2H), 8,53 - 8,64 (m, 1H).

10 ПРИМЕР 24

2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

Получали в виде твердого вещества (28%) из 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанола (препарат 7) и 2-аминоэтанола по экспериментальной методике, описанной в примере 22.

МСНР (m/z): 431 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,67 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,93 (m, 1H), 2,08 - 2,26 (m, 1H), 2,99 - 3,31 (m, 1H), 3,34 - 3,58 (m, 2H), 3,59 - 3,83 (m, 3H), 3,84 - 4,06 (m, 3H), 4,09 - 4,32 (m, 3H), 4,47 - 4,72 (m, 2H), 4,97 - 5,17 (m, 1H), 6,77 - 6,94 (m, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 1H), 8,29 - 8,62 (m, 3H).

ПРИМЕР 25

2-((3R)-3-{[5-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

25 Получали в виде бежевого твердого вещества (61%) из 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанола (препарат 7) и 1-метилпиперазина по экспериментальной методике, описанной в примере 22.

МСНР (m/z): 469 (M+1)⁺.

30 ¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,26 - 1,38 (m, 1H), 1,71 - 1,96 (m, 3H), 2,10 - 2,24 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,48 - 2,58 (m, 3H), 2,93 - 3,31 (m, 2H), 3,35 - 3,55 (m, 1H), 3,62 - 3,84 (m, 5H), 3,86 - 4,06 (m, 2H), 4,13 - 4,29 (m, 2H), 4,53 - 4,71 (m, 1H), 6,76 - 6,90 (m, 1H), 7,22 - 7,35 (m, 1H), 8,30 - 8,64 (m, 3H).

ПРИМЕР 26

2-{(3R)-3-[(5-Метил-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-[(5-метил-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 8с) и морфолина нагревали при 100°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме и получали искомое соединение (0,13 г, 59%) в виде желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 494 (M+1)⁺.

б) 5-Метил-6-морфолин-4-ил-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде дигидрохлорида, желтое твердое вещество (100%), из трет-бутил-(3R)-3-[(5-метил-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 26а) по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

МСНР (m/z): 394 (M+1)⁺.

в) 2-{(3R)-3-[(5-Метил-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

Получали в виде твердого вещества (43%) из 5-метил-6-морфолин-4-ил-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 26b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 452 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,67 - 1,93 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 2,09 - 2,30 (m, 1H), 3,08 - 3,44 (m, 5H), 3,44 - 4,02 (m, 7H), 4,11 - 4,61 (m, 4H), 6,70 - 6,98 (m, 1H), 7,15 - 7,42 (m, 1H), 8,33 - 8,78 (m, 3H).

ПРИМЕР 27

2-((3R)-3-{[6-(2-Метоксиэтокси)-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[6-(2-метоксиэтокси)-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-карбоксилат

5 Получали в виде бесцветного масла (65%) из (3R)-3-[(6-хлор-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 9с) и 2-метоксиэтанола по экспериментальной методике, описанной в примере 5.

МСНР (m/z): 483 (M+1)⁺.

10 б) Метоксиэтокси)-5-метил-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде дигидрохлорида, желтоватое твердое вещество (98%), из трет-бутил-(3R)-3-{[6-(2-метоксиэтокси)-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 27а) по экспериментальной методике, описанной в примере 15b.

МСНР (m/z): 383 (M+1)⁺.

с) 2-((3R)-3-{[6-(2-Метоксиэтокси)-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

Получали в виде белого твердого вещества (23%) из (метоксиэтокси)-5-метил-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 27b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

25 МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 0,78 - 1,21 (m, 2H), 1,68 - 1,89 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,09 - 2,27 (m, 1H), 3,06 - 3,28 (m, 1H), 3,34 - 3,58 (m, 4H), 3,63 - 4,01 (m, 4H), 4,09 - 4,44 (m, 3H), 4,53 - 4,71 (m, 2H), 6,75 - 6,96 (m, 1H), 7,21 - 7,35 (m, 1H), 8,40 - 8,77 (m, 3H).

30 ПРИМЕР 28

Этил-1-(5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилат

Получали в виде темно-желтого твердого вещества (58%) из 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанола (препарат 7) и этил-4-метилпиперидин-4-карбоксилата по экспериментальной методике, описанной в примере 2а, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 540 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,14 - 1,39 (m, 5H), 1,49 - 1,67 (m, 6H), 1,68 - 1,98 (m, 4H), 2,13 - 2,38 (m, 2H), 3,06 - 3,63 (m, 3H), 3,62 - 4,08 (m, 3H), 4,08 - 4,36 (m, 4H), 4,50 - 4,80 (m, 1H), 6,77 - 6,95 (m, 1H), 6,78 - 6,97 (m, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 1H), 8,28 - 8,60 (m, 3H).

ПРИМЕР 29

2-((3R)-3-{[5-Фтор-2-(5-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) 1-Амино-4-метилпиперидин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфонат

Раствор О-(мезитилсульфонил)гидроксиламина (23,11 г, 107,4 ммоль) в дихлорметане (272 мл) по каплям добавляли к охлажденному (0°C) раствору 4-метилпиперидина (10,0 г, 107,4 ммоль) в дихлорметане (136 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель частично выпаривали и добавляли диэтиловый эфир для осаждения масла. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и растворители декантировали. Масло сушили в вакууме и получали искомое соединение (33,11 г, 99%).

МСНР (m/z): 109 (M)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 2,22 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 6,80 (s, 2H), 7,26 - 7,39 (d, 2H), 8,84 - 8,86 (d, 2H).

б) Этил-5-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

Получали в виде твердого вещества (54%) из 1-амино-4-метилпиперидин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфоната (соединение примера 29а) и этилпропиолата по экспериментальной методике, описанной для препарата 1а, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (гексаны/этилацетат).

МСНР (m/z): 205 (M+1)⁺.

^1H -ЯМР δ (300 МГц, CDCl_3): 1,38 - 1,42 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,34 - 4,40 (q, 2H), 6,75 - 6,77 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,37 - 8,39 (d, 1H).

с) 5-Метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксимидамид

2,0 М Раствор триметилалюминия в толуоле (62 мл, 124 ммоль) по каплям добавляли к охлажденной (0°C) суспензии хлорида аммония (6,18 г, 115,6 ммоль) в толуоле (133 мл) и полученную смесь перемешивали до прекращения образования газа. Затем по каплям добавляли раствор этил-5-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (соединение примера 29b, 7,87 г, 38,53 ммоль) в толуоле (25 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи.

Добавляли дополнительные количества хлорида аммония (6,18 г, 115,6 ммоль) и 2,0 М раствора триметилалюминия в толуоле (62 мл, 124 ммоль) и суспензию перемешивали при 80°C в течение ночи и при комнатной температуре в течение выходных дней. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метанол (30 мл). Суспензию фильтровали через диатомовую землю (целит[®]) и твердое вещество промывали метанолом. Органические фазы объединяли, растворители частично выпаривали (вплоть до получения 100 мл раствора) и добавляли дихлорметан (100 мл). Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и растворители выпаривали досуха. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол) давала искомое соединение (6,7 г, 98%).

МСНР (m/z): 175 (M+1)⁺.

^1H -ЯМР δ (300 МГц, DMSO-d_6): 2,50 (s, 3H), 7,08 - 7,10 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,81 - 8,83 (d, 1H), 8,97 (bs, 3H).

d) 5-Фтор-2-(5-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диол

Получали в виде желтого твердого вещества (80%) из 5-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксимидамида (соединение примера 29с) и диэтил-2-фтормалоната по экспериментальной методике, описанной для препарата 4а.

МСНР (m/z): 261(M+1)⁺.

^1H -ЯМР δ (400 МГц, DMSO-d_6): 2,50 (s, 3H), 6,99 - 7,01 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,71 - 8,73 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 12,59 (bs, 1H).

е) 3-(4,6-Дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-5-метилпиразоло[1,5-а]пиридин

Смесь 5-фтор-2-(5-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диола (соединение примера 29d, 1,19 г, 4,57 ммоль) и оксихлорида фосфора(V) (9,3 мл,

99,6 ммоль) перемешивали при 110°C в течение 75 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли воду. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме и получали искомое соединение (1,08 г, 79%) в виде желтого твердого вещества.

5 МСНР (m/z): 297 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 2,51 (s, 3H), 6,78 - 6,80 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,41 - 8,43 (d, 1H), 8,62 (s, 1H).

f) трет-Бутил-(3R)-3-{[6-хлор-5-фтор-2-(5-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

10 Получали в виде розового твердого вещества (93%) из 3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-5-метилпиразоло[1,5-a]пиридина (соединение примера 29e) и (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата по экспериментальной методике, описанной для препарата 5.

МСНР (m/z): 460 (M+1)⁺.

15 g) трет-Бутил-(3R)-3-{[5-фтор-2-(5-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

Получали в виде твердого вещества (47%) из трет-бутил-(3R)-3-{[6-хлор-5-фтор-2-(5-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 29f) и морфолина по экспериментальной методике, описанной в примере 32a, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от гексанов до этилацетата).

20 МСНР (m/z): 512 (M+1)⁺.

h) 5-Фтор-2-(5-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-6-морфолин-4-ил-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]пиримидин-4-амин

Получали в виде твердого вещества (85%) из трет-бутил-(3R)-3-{[5-фтор-2-(5-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 29g) по экспериментальной методике, описанной в примере 15b.

30 МСНР (m/z): 412 (M+1)⁺.

i) 2-((3R)-3-{[5-Фтор-2-(5-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

Получали в виде темно-желтого твердого вещества (40%) из 5-фтор-2-(5-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-6-морфолин-4-ил-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]пиримидин-4-амин (соединение примера 29h) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от гексанов до этилацетата).

МСНР (m/z): 470 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,66 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,99 (m, 1H), 2,09 - 2,27 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,09 - 3,29 (m, 2H), 3,32 - 3,58 (m, 1H), 3,65 - 3,79 (m, 5H), 3,81 - 3,90 (m, 4H), 3,92 - 4,04 (m, 1H), 4,11 - 4,34 (m, 2H), 4,47 - 4,75 (m, 1H), 6,60 - 6,75 (m, 1H), 8,07 - 8,62 (m, 3H).

ПРИМЕР 30

Этил-1-(6-{[(3R)-1-(цианоацетил)пиперидин-3-ил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилат

Получали в виде твердого вещества (48%) из 3-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрила (препарат 7b) и этилпиперидин-4-карбоксилата по экспериментальной методике, описанной в примере 2a, с последующей очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 535 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,29 (t, 3H), 1,66 - 2,12 (m, 7H), 2,10 - 2,28 (m, 1H), 2,50 - 2,72 (m, 1H), 3,01 - 3,27 (m, 3H), 3,31 - 3,69 (m, 4H), 3,75 - 3,92 (m, 1H), 4,07 - 4,29 (m, 2H), 4,33 - 4,46 (m, 2H), 4,47 - 4,77 (m, 1H), 6,75 - 6,95 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 8,25 - 8,59 (m, 3H).

ПРИМЕР 31

1-(6-{[(3R)-1-(Цианоацетил)пиперидин-3-ил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

К раствору этил-1-(6-{[(3R)-1-(цианоацетил)пиперидин-3-ил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилата (соединение примера 30, 0,046 г, 0,08 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и воды (1:1) (1,4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,014 г, 0,34 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель

выпаривали в вакууме, добавляли воду и значение pH водного раствора доводили до равного 3 путем добавления 0,5 н. раствора хлористоводородной кислоты. Водный раствор экстрагировали дихлорметаном (×3), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и
 5 выпаривали досуха и получали искомое соединение (0,019 г, 40%) в виде коричневого твердого вещества.

МСНР (m/z): 507 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,63 - 2,25 (m, 6H), 2,55 - 2,81 (m, 1H), 3,07 - 3,31 (m, 3H), 3,30 - 3,67 (m, 4H), 3,70 - 3,93 (m, 2H), 4,12 - 4,30 (m, 1H), 4,32 -
 10 4,47 (m, 2H), 4,47 - 4,86 (m, 1H), 6,76 - 7,00 (m, 1H), 7,29 - 7,45 (m, 1H), 8,27 - 8,66 (m, 3H).

ПРИМЕР 32

2-((3R)-3-{[5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

15 В пробирку Шленка помещали 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол (препарат 7, 0,047 г, 0,12 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,034 г, 0,18 ммоль), 2М водный раствор трифосфата калия (0,17 мл, 0,35 ммоль) и 1,4-диоксан (0,5 мл). Пробирку Шленка обрабатывали путем
 20 проведения 3 циклов вакуумирование-повторное заполнение аргоном и затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорида с дихлорметаном (0,01 г, 0,01 ммоль). После проведения дополнительных 3 циклов вакуумирование-повторное заполнение аргоном пробирку Шленка герметизировали и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли дополнительные количества 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,034 г, 0,18 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорида с дихлорметаном (0,01 г, 0,01 ммоль). После проведения 3 циклов
 25 вакуумирование-повторное заполнение аргоном смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит[®], растворитель удаляли и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и

получали искомое соединение (0,018 г, 35%) в виде светло-желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 437 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,47 - 1,76 (m, 2H), 2,11 - 2,33 (m, 1H), 3,10 - 3,31 (m, 1H), 3,37 - 3,55 (m, 1H), 3,68 - 3,82 (m, 4H), 3,91 - 4,10 (m, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 2H), 4,29 - 4,71 (m, 1H), 4,92 - 5,08 (m, 1H), 6,82 - 6,99 (m, 1H), 7,30 - 7,42 (m, 1H), 8,33 (br. s., 2H), 8,49 - 8,62 (m, 2H), 8,69 (d, 1H).

ПРИМЕР 33

1-[4-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-
10 а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол

а) 2-Метил-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-
1-ил]пропан-2-ол

В микроволновой реактор помещали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,50 г, 2,58 ммоль), 2,2-диметилоксиран (0,57
15 мл, 6,44 ммоль), карбонат цезия (1,25 г, 3,84 ммоль) и ацетонитрил (5 мл).

Реакционную смесь обрабатывали микроволновым излучением при 130 °С в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали, промывали дихлорметаном и фильтрат и промывочные растворы концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,28 г, 42%) в виде масла.

20 б) 1-[4-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол

Получали в виде твердого вещества (57%) из 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-
25 оксоэтанола (препарат 7) и 2-метил-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропан-2-ола (соединение примера 33а) по экспериментальной методике, описанной в примере 32.

МСНР (m/z): 509 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,23 (s, 6H), 1,70 - 1,98 (m, 3H), 2,13 - 2,31 (m, 1H), 3,10 - 3,32 (m, 1H), 3,38 - 3,58 (m, 1H), 3,67 - 3,83 (m, 2H), 3,89 - 4,09 (m, 2H), 4,19 (d, 2H), 4,23 - 4,39 (m, 2H), 4,55 - 4,77 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 6,82 - 6,95 (m, 1H), 7,11 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,66 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,46 - 8,60 (m, 1H), 8,67 (d, 1H).

ПРИМЕР 34

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

В пробирку Шленка помещали 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-
 5 а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол (препарат 8, 0,080 г, 0,20 ммоль), (2-метилпиридин-4-ил)бороновую кислоту (0,041 г, 0,30 ммоль), 2М водный раствор карбоната цезия (0,29 мл), 0,59 ммоль) и 1,4-диоксан (1 мл). Пробирку Шленка обрабатывали путем проведения 3 циклов вакуумирование-повторное заполнение аргоном и затем добавляли комплекс
 10 [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорида с дихлорметаном (0,01 г, 0,01 ммоль). После проведения дополнительных 3 циклов вакуумирование-повторное заполнение аргоном пробирку Шленка герметизировали и смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит[®], растворитель
 15 удаляли и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и получали искомое соединение (0,036 г, 39%) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

МСНР (m/z): 462 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,73 - 2,02 (m, 3H), 2,12 - 2,33 (m, 1H), 2,70 (s,
 20 3H), 3,12 - 3,30 (m, 1H), 3,37 - 3,61 (m, 2H), 3,69 - 3,85 (m, 1H), 3,95 - 4,13 (m, 1H), 4,20 - 4,43 (m, 2H), 4,66 (dd, 1H), 5,16 (t, 1H), 6,85 - 6,98 (m, 1H), 7,31 - 7,44 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,87 (br. s., 1H), 8,47 - 8,61 (m, 2H), 8,63 - 8,80 (m, 2H).

ПРИМЕР 35

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 25 илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (58%) из 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанола (препарат 7) и (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты по экспериментальной методике, описанной в примере 17, с последующей
 30 очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 478 (M+1)⁺.

^1H -ЯМР δ (300 МГц, CDCl_3): 0,74 - 0,97 (m, 2H), 1,00 - 1,34 (m, 1H), 1,70 - 2,03 (m, 3H), 2,13 - 2,33 (m, 1H), 3,11 - 3,31 (m, 1H), 3,34 - 3,51 (m, 1H), 3,51 - 3,85 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,13 - 4,43 (m, 2H), 4,70 (dd, 1H), 5,07 (t, 1H), 6,74 - 7,07 (m, 2H), 7,29 - 7,56 (m, 1H), 8,28 - 8,83 (m, 3H), 9,01 (s, 1H).

5 ПРИМЕР 36

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(6-метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

10 Получали в виде светло-желтого твердого вещества (61%) из 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанола (препарат 7) и (6-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты по экспериментальной методике, описанной в примере 17, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 462 (M+1)⁺.

15 ^1H -ЯМР δ (300 МГц, CDCl_3): 0,70 - 1,37 (m, 1H), 1,55 - 2,07 (m, 1H), 2,10 - 2,32 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,03 - 3,32 (m, 2H), 3,37 - 3,56 (m, 1H), 3,90 - 4,13 (m, 1H), 4,19 - 4,40 (m, 3H), 4,68 (dd, 1H), 5,03 - 5,25 (m, 1H), 6,76 - 7,21 (m, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 2H), 8,28 - 8,40 (m, 1H), 8,50 - 8,81 (m, 3H), 9,28 (s, 1H).

ПРИМЕР 37

20 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

а) 4-Бром-2-[(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил]пиридин

25 К раствору (4-бромпиридин-2-ил)метанола (0,30 г, 1,60 ммоль) в дихлорметане (8 мл) и тетрагидрофуране (4 мл), добавляли пиридиний-паратолуолсульфонат (0,080 г, 0,32 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (0,32 мл, 3,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3,5 ч и при комнатной температуре в течение 60 ч. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и получали искомое
30 соединение (0,33 г, 76%) в виде бесцветного масла.

МСНР (m/z): 272, 274 (M+1, M+3)⁺.

^1H -ЯМР δ (300 МГц, CDCl_3): 1,46 - 1,65 (m, 2H), 1,69 - 1,83 (m, 2H), 1,83 - 2,02 (m, 2H), 3,51 - 3,65 (m, 1H), 3,81 - 3,96 (m, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,78 (t, 1H), 4,89 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,37 (d, 1H).

b) 2-[(Тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин

В пробирку Шленка помещали 4-бром-2-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил]пиридин (соединение примера 37а, 0,32 г, 1,18 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (0,45 г, 1,76 ммоль), ацетат калия (0,35 г, 3,53 ммоль) и 1,4-диоксан (6 мл). Пробирку Шленка обрабатывали путем проведения 3 циклов вакуумирование-повторное заполнение аргоном и затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорид (0,058 г, 0,07 ммоль). После проведения дополнительных 3 циклов вакуумирование-повторное заполнение аргоном пробирку Шленка герметизировали и смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали, фильтровали через диатомовую землю (целит®) и растворитель выпаривали досуха и получали искомое соединение в виде черного масла (0,35 г, 93%).

МСНР (m/z): 238 (M+1)⁺.

c) 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-{2-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил]пиридин-4-ил} пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

Получали в виде оранжевого масла (59%) из 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанола (препарат 7) и 2-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (соединение примера 37b) по экспериментальной методике, описанной в примере 40.

МСНР (m/z): 562 (M+1)⁺.

d) 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

К раствору 2-{(3R)-3-[(5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-{2-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил]пиридин-4-ил} пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанола (соединение примера 37с, 0,055 г, 0,10 ммоль) в тетрагидрофуране (0,3 мл) добавляли 1 н. раствор хлористоводородной

кислоты (0,30 мл, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч, растворитель концентрировали в вакууме и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия до установления значения pH равным 8. Смесь экстрагировали этилацетатом (×3), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиентный режим: от воды до метанола) и получали искомое соединение (0,022 г, 47%) в виде желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 478 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,82 - 2,03 (m, 3H), 2,15 - 2,33 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 3,35 - 3,58 (m, 1H), 3,94 - 4,13 (m, 1H), 4,20 - 4,46 (m, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,91 (s, 2H), 5,11 - 5,27 (m, 1H), 6,92 (q, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 1H), 7,85 - 8,03 (m, 2H), 8,43 - 8,61 (m, 2H), 8,61 - 8,84 (m, 2H).

ПРИМЕР 38

Этил-5-(5-фтор-6-[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-2-карбоксилат

а) Этил-5-(6-[(3R)-1-(Трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]амино)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-2-карбоксилат

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (72%) из трет-бутил-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5, 0,300 г, 0,67 ммоль) и этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата (0,600 г, 2,17 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 20а.

Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (от гексанов до смеси гексаны/этилацетат состава 20:80).

МСНР (m/z): 562 (M+1)⁺.

б) Этил-5-{5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} пиридин-2-карбоксилат

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (89%) из этил-5-(6-[(3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]амино)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-2-карбоксилата (соединение примера 38а) по экспериментальной методике, описанной в примере 20б.

МСНР (m/z): 462 (M+1)⁺.

с) 5-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-2-карбоксилат

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (72%) из этил-5-{5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}пиридин-2-карбоксилата (соединение примера 38b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от гексанов до этилацетата и затем до смеси этилацетат/этанол состава 70:30).

МСНР (m/z): 520 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,44 – 1,53 (m, 3H), 1,69 – 2,29 (m, 4H), 3,11 – 3,53 (m, 3H), 3,69 – 4,41 (m, 5H), 4,47 – 4,59 (m, 2H), 5,09 – 5,29 (m, 1H), 6,82 – 6,97 (m, 1H), 7,29 – 7,41 (m, 1H), 8,22 – 8,35 (m, 1H), 8,45 – 8,81 (m, 4H), 9,53 (s, 1H).

ПРИМЕР 39

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

2-Метоксиэтанол (0,11 мл, 1,45 ммоль) добавляли к суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,10 г, 1,13 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (препарат 5, 0,10 г, 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали распределению между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 90:10) и получали искомое соединение (0,067 г, 60%) в виде твердого вещества.

МСНР (m/z): 487 (M+1)⁺.

b) 5-Фтор-6-(2-метоксиэтокси)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде дигидрохлорида, твердое вещество (100%), из 5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 39a) по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

с) 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

Получали в виде почти белого твердого вещества (47%) из 5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 39b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 445 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,69 - 2,01 (m, 4H), 2,12 - 2,30 (m, 1H), 2,91 - 3,23 (m, 1H), 3,31 - 3,44 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,54 (t, 1H), 3,68 - 3,78 (m, 1H), 3,80 - 3,90 (m, 2H), 3,96 - 4,08 (m, 1H), 4,14 - 4,32 (m, 2H), 4,62 - 4,84 (m, 3H), 6,78 - 6,96 (m, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 1H), 8,33 - 8,54 (m, 2H), 8,60 (d, 1H).

ПРИМЕР 40

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-карбоксилат

Этиленгликоль (0,5 мл, 8,94 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутоксид калия (0,08 г, 0,67 ммоль) в 1,4-диоксане (0,7 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (препарат 5, 0,10 г, 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подвергали распределению между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и водный слой

экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали
 рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали досуха. Полученное
 неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный
 режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и получали
 5 искомое соединение (0,081 г, 77%) в виде твердого вещества.

МСНР (m/z): 473 (M+1)⁺.

b) трет-Бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-
 а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

10 Получали в виде дигидрохлорида, твердое вещество (100%), из трет-бутил-
 (3R)-3-{[5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 40а)
 по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

МСНР (m/z): 373 (M+1)⁺.

15 c) 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

20 Получали в виде твердого вещества (46%) из трет-бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-
 (2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-
 ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 40b) по
 экспериментальной методике, описанной для препарата 7, с последующей
 очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от
 дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 431 (M+1)⁺.

25 ¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,67 - 1,81 (m, 1H), 1,82 - 1,99 (m, 1H), 2,09 -
 2,29 (m, 1H), 2,97 - 3,26 (m, 2H), 3,33 - 3,58 (m, 2H), 3,66 - 3,81 (m, 1H), 3,92 -
 4,10 (m, 3H), 4,13 - 4,35 (m, 3H), 4,61 - 4,87 (m, 4H), 6,83 - 6,95 (m, 1H), 7,30 -
 7,38 (m, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,59 (d, 1H).

ПРИМЕР 41

3-[(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-
 а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1-ол

30 a) трет-Бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(3-гидроксипропокси)-2-пиразоло[1,5-
 а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

Получали в виде оранжевого масла (78%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-
 фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-

карбоксилата (препарат 5) и пропан-1,3-диола по экспериментальной методике, описанной в примере 5.

МСНР (m/z): 487 (M+1)⁺.

5 б) 3-({5-Фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пропан-1-ол

Получали в виде дигидрохлорида, желтое твердое вещество (97%), из трет-бутил-(3R)-3-{{5-фтор-6-(3-гидроксипропокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 41а) по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

10 МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

с) 3-[(5-Фтор-6-{{(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил}амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)]пропан-1-ол

15 Получали в виде белого твердого вещества (52%) из 3-({5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пропан-1-ола (соединение примера 41b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 445 (M+1)⁺.

20 ¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,64 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,94 (m, 1H), 1,95 - 2,59 (m, 3H), 2,87 - 3,26 (m, 2H), 3,29 - 3,57 (m, 2H), 3,59 - 3,89 (m, 2H), 3,88 - 4,06 (m, 1H), 4,08 - 4,32 (m, 2H), 4,54 - 4,87 (m, 3H), 6,73 - 6,95 (m, 1H), 7,27 - 7,40 (m, 1H), 8,22 - 8,73 (m, 4H).

ПРИМЕР 42

25 2-{{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-[(5-фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

30 Металлический натрий (0,039 г, 1,69 ммоль) добавляли к метанолу (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре до израсходования металлического натрия. Добавляли трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (препарат 5, 0,300 г, 0,67 ммоль), реакционную смесь перемешивали в атмосфере

азота при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали распределению между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали рассолом, сушили и концентрировали в вакууме и получали 0,297 г (выход 100%) искомого соединения, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

МСНР (m/z): 443 (M+1)⁺.

b) 5-Фтор-6-метокси-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде белесого твердого вещества (100%) из трет-бутил-(3R)-3-[(5-фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 42a) по экспериментальной методике, описанной в примере 20b.

МСНР (m/z): 343 (M+1)⁺.

c) 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

Получали в виде белого твердого вещества (80%) из 5-фтор-6-метокси-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 42b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 93:7).

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,64 – 2,28 (m, 4H), 2,93 – 3,79 (m, 5H), 3,90 – 4,31 (m, 5H), 4,59 – 4,79 (m, 1H), 6,80 – 6,93 (m, 1H), 7,27 – 7,36 (m, 1H), 8,33 – 8,74 (m, 3H).

ПРИМЕР 43

5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ол

a) 5-Фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ол

Суспензию 2-{(3R)-3-[(5-фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанола (соединение примера

42с, 0,086 г, 0,21 ммоль) в 4М растворе хлористоводородной кислоты в диоксане (6 мл) нагревали в герметизированной пробирке при 80°C в течение ночи. Затем смеси давали охладиться до комнатной температуры и летучие вещества удаляли при пониженном давлении и получали 0,078 г (выход 100%) искомого

5 соединения в виде гидрохлорида.

МСНР (m/z): 329 (M+1)⁺.

b) 5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ол

10 Получали в виде белого твердого вещества (100%) из 5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ола (соединение примера 43а) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния С-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) 15 [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 44

Бензил-[(5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]ацетат

20 К раствору 5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ола (соединение примера 43b, 0,062 г, 0,16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли карбонат серебра(I) (0,530 г, 1,92 ммоль) и бензил-2-бромацетат (0,220 г, 0,96 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем ее разбавляли 25 водой и полученную суспензию экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 90:10) и затем с помощью хроматографии с 30 обращенной фазой (диоксид кремния С-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%) и получали 0,045 г (выход 53%) искомого соединения в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 535 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,67 – 1,81 (m, 2H), 1,82 – 1,97 (m, 1H), 2,12 – 2,27 (m, 1H), 2,95 – 4,31 (m, 8H), 4,68 – 4,88 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,76 – 6,88 (m, 1H), 7,11 – 7,36 (m, 5H), 8,19 – 8,37 (m, 1H), 8,42 – 8,59 (m, 2H).

5 ПРИМЕР 45

2-{(3R)-3-[(6-Этоксифтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-[(6-этоксифтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

10 Получали в виде масла (63%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5) и этанола по экспериментальной методике, описанной в примере 15а.

МСНР (m/z): 457 (M+1)⁺.

15 б) 6-Этоксифтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде дигидрохлорида, твердое вещество (100%), из трет-бутил-(3R)-3-[(6-этоксифтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 45а) по
20 экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

МСНР (m/z): 357 (M+1)⁺.

с) 2-{(3R)-3-[(6-Этоксифтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

Получали в виде белого твердого вещества (42%) из 6-этоксифтор-N-
25 [(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 45b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

30 МСНР (m/z): 415 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,43 - 1,56 (m, 3H), 1,75 (br. s., 2H), 1,90 (br. s., 1H), 2,21 (br. s., 1H), 2,91 - 3,28 (m, 2H), 3,31 - 3,64 (m, 2H), 3,73 (d, 1H), 4,02 (d,

1H), 4,15 - 4,36 (m, 2H), 4,50 - 4,86 (m, 3H), 6,89 (q, 1H), 7,33 (br. s., 1H), 8,34 - 8,61 (m, 3H).

ПРИМЕР 46

Этил-5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-
5 а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилат

а) трет-Бутил-(3R)-3-[(6-циано-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

Раствор трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5, 0,892 г, 2,00
10 ммоль), трибутилстаннанкарбонитрила (1,26 г, 3,99 ммоль),
тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,923 г, 0,80 ммоль) и бис(три-трет-
бутилфосфин)палладия(0) (0,408 г, 0,80 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали в
герметизированной пробирке в атмосфере азота в течение ночи. Затем
реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, ее разбавляли
15 дихлорметаном и фильтровали через целит®. Фильтрат промывали водой и
рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители удаляли
при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-
хроматографии (гексаны/этилацетат от 0 до 100%) и получали 1,04 г
полужидкого вещества, которое в основном содержало искомое соединение.

20 МСНР (m/z): 438 (M+1)⁺.

б) 6-{[(3R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]амино}-5-фтор-2-
пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоновая кислота

Полученный в примере 46а продукт растворяли в 2-пропаноле (4 мл) и 2М
водном растворе гидроксида натрия (15 мл) и нагревали микроволновым
25 излучением при 80°C в течение 35 мин. Затем реакционную смесь подвергали
распределению между дихлорметаном и водой и слои разделяли. Водный слой
подкисляли 2М раствором хлористоводородной кислоты и несколько раз
экстрагировали смесью дихлорметан/метанол (98:2). Объединенный
органический раствор сушили над сульфатом магния, фильтровали и
30 растворители удаляли. Неочищенный продукт очищали с помощью
хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния С-18, выпускающийся
фирмой Waters®), в качестве элюентов использовали смесь
вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [0,1% (об./об.) аммиака в обеих системах

элюентов], от 0 до 100%) и получали 0,193 г (выход 21% за две стадии) искомого соединения в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 456 (M+1)⁺.

с) Этил-5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилат

Раствор 6-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоновой кислоты (соединение примера 46b, 0,299 г, 0,66 ммоль) и концентрированной серной кислоты (0,174 мл, 3,3 ммоль) в этаноле (8 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали распределению между водой и дихлорметаном. Водный слой отделяли и значение pH устанавливали равным 8 путем медленного добавления разбавленного раствора гидроксида натрия и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический раствор промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 0,101 г искомого соединения (выход 30%).

МСНР (m/z): 385 (M+1)⁺.

д) Этил-5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилат

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (24%) из 5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ола (соединение примера 46с) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (дихлорметан/метанол от 0 до 15%) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 443 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,37 – 1,53 (m, 3H), 1,62 – 1,96 (m, 4H), 3,07 – 3,83 (m, 3H), 3,97 – 4,10 (m, 1H), 4,17 – 4,73 (m, 5H), 5,20 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,82 – 6,95 (m, 1H), 7,29 – 7,42 (m, 1H), 8,47 – 8,76 (m, 3H).

ПРИМЕР 47

5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбонитрил

а) 5-Фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбонитрил

5 Раствор трет-бутил-(3R)-3-[(6-циано-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 46а, 0,150 г, 0,34 ммоль) и концентрированной серной кислоты (0,091 мл, 1,7 ммоль) в этаноле (6 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали распределению между
10 водой и дихлорметаном. Водный слой отделяли и значение pH устанавливали равным 8 путем медленного добавления водного раствора гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический раствор промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 0,083 г искомого
15 соединения в виде темно-желтого твердого вещества (выход 63%).

МСНР (m/z): 338 (M+1)⁺.

б) 5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбонитрил

Получали в виде желтого твердого вещества (38%) из 5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбонитрила (соединение примера 47а) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния С-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь
20 вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 396 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР δ (400 МГц, ДМСО-d₆): 1,44 – 1,90 (m, 3H), 1,93 – 2,12 (m, 1H), 2,56 – 3,09 (m, 3H), 3,58 – 3,87 (m, 1H), 3,91 – 4,29 (m, 3H), 4,50 – 4,75 (m, 1H),
30 7,07 (s, 1H), 7,40 – 7,58 (m, 1H), 8,19 – 8,40 (m, 2H), 8,58 – 8,69 (m, 1H), 8,79 (s, 1H).

ПРИМЕР 48

5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксамид

К раствору этил-5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилата (соединение примера 46d, 23 мг, 0,052 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (2 мл) и воды (0,5 мл) добавляли несколько капель концентрированного аммиака. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем подвергали распределению между водой и дихлорметаном. Органический слой отделяли и промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли и получали 0,008 г (выход 37%) искомого соединения в виде палевого твердого вещества.

МСНР (m/z): 414 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 49

2-((3R)-3-{[5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол
а) трет-Бутил-(3R)-3-{[5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-карбоксилат

Получали в виде белого твердого вещества (92%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5) и 2,2,2-трифторэтанола по экспериментальной методике, описанной в примере 5.

МСНР (m/z): 511 (M+1)⁺.

б) 5-Фтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-амин

Получали в виде дигидрохлорида, твердое вещество (100%), из трет-бутил-(3R)-3-{[5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 49а) по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

МСНР (m/z): 411 (M+1)⁺.

в) 2-((3R)-3-{[5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

Получали в виде белого твердого вещества (32%) из 5-фтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-(2,2,2-

трифторэтоксипиримидин-4-амин (соединение примера 49b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

5 МСНР (m/z): 469 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,69 - 1,85 (m, 2H), 1,86 - 2,04 (m, 1H), 2,12 - 2,38 (m, 1H), 2,92 - 3,26 (m, 2H), 3,28 - 3,65 (m, 2H), 3,68 - 3,83 (m, 1H), 3,95 - 4,15 (m, 1H), 4,15 - 4,36 (m, 2H), 4,69 - 5,08 (m, 3H), 6,85 - 7,00 (m, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 - 8,61 (m, 1H).

10 ПРИМЕР 50

2-((3R)-3-{[6-(2,2-Дифторэтоксид)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[6-(2,2-дифторэтоксид)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

15 Получали в виде бежевого твердого вещества (99%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5) и 2,2-дифторэтанола по экспериментальной методике, описанной в примере 5.

МСНР (m/z): 493 (M+1)⁺.

20 б) 6-(2,2-Дифторэтоксид)-5-фтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде дигидрохлорида, твердое вещество (100%), из трет-бутил-(3R)-3-{[6-(2,2-дифторэтоксид)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 50a)

25 по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

МСНР (m/z): 393 (M+1)⁺.

с) 2-((3R)-3-{[6-(2,2-Дифторэтоксид)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

30 Получали в виде белого твердого вещества (40%) из 6-(2,2-дифторэтоксид)-5-фтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 50b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии

(градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 451 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,64 - 1,85 (m, 2H), 1,84 - 2,05 (m, 1H), 2,12 - 2,35 (m, 1H), 2,94 - 3,29 (m, 2H), 3,29 - 3,61 (m, 2H), 3,66 - 3,79 (m, 1H), 3,93 - 4,10 (m, 1H), 4,16 - 4,37 (m, 2H), 4,58 - 4,96 (m, 3H), 6,24 (t, 1H), 6,84 - 7,00 (m, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,50 - 8,61 (m, 1H).

ПРИМЕР 51

2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-изопропокси-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-[(5-фтор-6-изопропокси-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

Получали в виде оранжевого масла (92%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5) и изопропанола по экспериментальной методике, описанной в примере 15a.

МСНР (m/z): 471 (M+1)⁺.

б) 5-Фтор-6-изопропокси-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде дигидрохлорида, твердое вещество (86%), из трет-бутил-(3R)-3-[(5-фтор-6-изопропокси-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 51a) по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

МСНР (m/z): 371 (M+1)⁺.

в) 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-изопропокси-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (29%) из 5-фтор-6-изопропокси-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 51b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до метанола, 95:5).

МСНР (m/z): 429 (M+1)⁺.

^1H -ЯМР δ (300 МГц, CDCl_3): 1,47 (d, 6H), 1,65 - 1,80 (m, 2H), 1,82 - 1,94 (m, 1H), 2,09 - 2,28 (m, 1H), 2,87 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 3,57 (m, 2H), 3,67 - 3,79 (m, 1H), 3,93 - 4,08 (m, 1H), 4,11 - 4,30 (m, 2H), 4,61 - 4,85 (m, 1H), 5,42 - 5,64 (m, 1H), 6,74 - 6,95 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 8,28 - 8,58 (m, 3H).

5 ПРИМЕР 52

2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

а) 3-(4-Хлор-5-фтор-6-морфолин-4-илпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин

10 К раствору 3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (препарат 1d, 0,500 г, 1,77 ммоль) в смеси этанола (20 мл) и тетрагидрофурана (10 мл) добавляли морфолин (0,183 мл, 2,11 ммоль) и триэтиламин (0,295 мл, 2,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч и затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали
15 распределению между водой и дихлорметаном, органический слой отделяли и промывали водой, разбавленной хлористоводородной кислотой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли и получали 0,575 г (выход 98%) искомого соединения в виде палевого твердого вещества.

МСНР (m/z): 334 (M+1)⁺.

20 б) трет-Бутил-(3R)-3-[(5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-(3R)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (0,975 г, 4,84 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли трет-бутоксид калия (0,370 г, 3,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и
25 затем добавляли 3-(4-хлор-5-фтор-6-морфолин-4-илпиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин (соединение примера 52a, 0,275 г, 0,82 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи и затем ей давали охладиться до комнатной температуры и ее разбавляли этилацетатом, промывали
30 водой (×3) и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители удаляли. Неочищенный продукт очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 94:6) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния С-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь

вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,362 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 499 (M+1)⁺.

- 5 с) 3-{5-Фтор-4-морфолин-4-ил-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-а]пиридин

Получали в виде белесого твердого вещества (95%) из трет-бутил-(3R)-3-[(5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 52b) по экспериментальной методике, описанной в примере 20b.

МСНР (m/z): 399 (M+1)⁺.

- d) 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

- Получали в виде белого твердого вещества (74%) из 3-{5-фтор-4-морфолин-4-ил-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-а]пиридина (соединение примера 52с) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 457 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,70 – 2,27 (m, 4H), 3,18 – 3,76 (m, 4H), 3,76 – 3,92 (m, 7H), 3,94 – 4,33 (m, 2H), 5,20 – 5,35 (m, 1H), 6,81 – 6,93 (m, 1H), 7,27 – 7,36 (m, 1H), 8,26 – 8,40 (m, 1H), 8,47 – 8,63 (m, 2H).

25 ПРИМЕР 53

3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил

- Получали в виде белого твердого вещества (80%) из 3-{5-фтор-4-морфолин-4-ил-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-а]пиридина (соединение примера 52с, 0,135 мг, 0,34 ммоль) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь

вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 466 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃): 1,63 – 2,33 (m, 4H), 3,12 – 3,29 (m, 1H), 3,41 – 3,71 (m, 4H), 3,82 (m, 8H), 4,02 – 4,25 (m, 1H), 5,25 – 5,40 (m, 1H), 6,82 – 6,94 (m, 1H), 7,29 – 7,38 (m, 1H), 8,27 – 8,39 (m, 1H), 8,46 – 8,60 (m, 2H).

ПРИМЕР 54

5-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбонитрил

Смесь (R)-2-((5-фтор-6-(пиперидин-3-иламино)-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)окси)этанолдигидрохлорида (соединение примера 40b, 0,050 г, 0,13 ммоль), 2-хлор-5-цианопиразина (0,025 г, 0,18 ммоль) и триэтиламина (0,056 мл, 0,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли этилацетат (10 мл). Раствор промывали водой (10 мл) и рассолом (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в дихлорметан (5 мл), суспензию фильтровали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (0,012 г, 19%) в виде твердого вещества.

МСНР (m/z): 476 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, DMSO-d₆): 1,50 - 1,98 (m, 4H), 2,00 - 2,17 (m, 1H), 3,02 (dd, 2H), 3,68 - 3,87 (m, 2H), 4,14 (br. s., 1H), 4,42 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,75 (br. s., 1H), 4,93 (d, 1H), 6,94 - 7,10 (m, 1H), 7,30 (dd, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,80 (d, 1H).

ПРИМЕР 55

(5-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}пиразин-2-ил)метанол

Смесь (R)-5-фтор-6-метокси-N-(пиперидин-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-4-аминдигидрохлорида (соединение примера 42b, 0,040 г, 0,12 ммоль), (5-хлорпиразин-2-ил)метанола (0,017 г, 0,12 ммоль) и диэтилизопропиламина (0,061 мл, 0,35 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (1,0 мл) нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 19 ч. Реакционную смесь

охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли этилацетат (10 мл). Раствор промывали водой (10 мл) и рассолом (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/этанол состава 95:5) давала искомое соединение (0,007 мг, 13%) в виде твердого вещества.

МСНР (m/z): 446 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, CDCl₃): 1,52 - 2,02 (m, 3H), 2,12 - 2,27 (m, 1H), 3,16 - 3,51 (m, 2H), 4,01 (dd, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,25 - 4,40 (m, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,95 (d, 1H), 6,75 - 6,95 (m, 1H), 7,13 - 7,26 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,39 - 8,56 (m, 2H), 8,64 (s, 1H).

ПРИМЕР 56

5-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}пиразин-2-карбонитрил

Смесь (R)-5-фтор-6-метокси-N-(пиперидин-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-4-аминдигидрохлорида (соединение примера 42b, 0,054 г, 0,13 ммоль), 2-хлор-5-цианопиразина (0,054 г, 0,38 ммоль) и карбоната калия (0,090 г, 0,65 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли этилацетат (10 мл). Раствор промывали водой (10 мл) и рассолом (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в дихлорметан (5 мл), суспензию фильтровали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (0,012 г, 19%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 446 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, ДМСО-d₆): 1,61 - 1,96 (m, 4H), 2,02 - 2,16 (m, 1H), 2,98 - 3,22 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,10 - 4,24 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 7,04 (d, 1H), 7,30 (dd, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,81 (d, 1H).

ПРИМЕР 57

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил

Смесь (R)-2-((5-фтор-6-(пиперидин-3-иламино)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)окси)этанолдигидрохлорида (соединение примера 40b, 0,060 г, 0,16 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбонитрила (0,033 г, 0,24 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,50 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,0 мл)

нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли этилацетат (10 мл). Раствор промывали водой (10 мл) и рассолом (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в дихлорметан (7 мл), суспензию фильтровали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (0,025 г, 33%) в виде твердого вещества.

МСНР (m/z): 476 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР δ (300 МГц, ДМСО-d₆): 1,44 - 1,96 (m, 4H), 2,00 - 2,22 (m, 1H), 2,84 - 3,15 (m, 2H), 3,67 - 3,85 (m, 2H), 4,06 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,93 (d, 1H) 5,07 (dd, 1H), 6,94 - 7,09 (m, 1H), 7,22 - 7,38 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,80 (d, 2H).

ПРИМЕР 58

2-[(3R)-3-((5-Фтор-6-[(1S)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-((5-фтор-6-[(1S)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

Получали в виде масла (72%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5) и (2S)-1-метоксипропан-2-ола по экспериментальной методике, описанной в примере 15а.

МСНР (m/z): 501 (M+1)⁺.

б) 5-Фтор-6-[(1S)-2-метокси-1-метилэтокси]-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде дигидрохлорида, твердое вещество (98%), из трет-бутил-(3R)-3-((5-фтор-6-[(1S)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 58а) по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

с) 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(1S)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

Получали в виде белого твердого вещества (24%) из 5-фтор-6-[(1S)-2-метокси-1-метилэтокси]-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-аминдигидрохлорида (соединение примера 58b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 459 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,24 – 1,33 (m, 3H), 1,45 – 1,52 (m, 3H), 1,69 – 1,81 (m, 2H), 1,90 (s, 1H), 2,15 – 2,28 (m, 1H), 2,92 – 3,23 (m, 2H), 3,26 – 3,40 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,52 – 3,81 (m, 2H), 3,96 – 4,12 (m, 1H), 4,18 – 4,31 (m, 1H), 4,65 – 4,83 (m, 1H), 5,52 – 5,67 (m, 1H), 6,81 – 6,98 (m, 1H), 7,30 – 7,37 (m, 1H), 8,30 – 8,70 (m, 3H).

ПРИМЕР 59

(2S)-2-[(5-Фтор-6-[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси]пропан-1-ол

К охлажденному до 0°C раствору 2-[(3R)-3-({5-фтор-6-[(1S)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанола (соединение примера 58с, 0,053 г, 0,12 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли 1М раствор трибромида бора в дихлорметане (0,24 мл, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч и концентрировали досуха. Добавляли смесь метанола и 7 н. раствора аммиака в метаноле (1:1) (2 мл) и полученную суспензию концентрировали досуха.

Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиентный режим: от воды до метанола) и получали чистое искомое соединение (0,021 г, 41%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 445 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,23 – 1,33 (m, 2H), 1,42 – 1,51 (m, 3H), 1,70 – 2,30 (m, 4H), 2,95 – 3,24 (m, 2H), 3,30 – 4,12 (m, 4H), 4,23 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,27 – 7,41 (m, 3H), 8,26 – 8,68 (m, 3H).

ПРИМЕР 60

2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-({5-фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилат

5 Получали в виде бесцветного масла (72%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5) и (2R)-1-метоксипропан-2-ола по экспериментальной методике, описанной в примере 15а.

МСНР (m/z): 501 (M+1)⁺.

10 б) 5-Фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде желтого масла (100%) из трет-бутил-(3R)-3-({5-фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 60а) по

15 экспериментальной методике, описанной в примере 20b.

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

с) 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

20 Получали в виде белого твердого вещества (46%) из 5-фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 60b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7, с последующей очисткой с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/метанол, от 0 до

25 100%).

МСНР (m/z): 459 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,36 – 1,50 (m, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,82 – 1,94 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,92 – 3,39 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,48 – 3,61 (m, 2H), 3,67 – 3,76 (m, 2H), 3,95 – 4,05 (m, 1H), 4,16 – 4,25 (m, 2H), 4,66 – 4,77 (m, 1H), 5,47 –

30 5,63 (m, 1H), 6,76 – 6,91 (m, 1H), 7,26 – 7,36 (m, 1H), 8,31 – 8,66 (m, 3H).

ПРИМЕР 61

(2R)-2-[(5-Фтор-6-[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1-ол

Получали в виде белого твердого вещества (90%) из 2-[(3R)-3-({5-фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанола (соединение примера 60с) по экспериментальной методике, описанной в примере 59.

5 МСНР (m/z): 445 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,45 (dd, 3H), 1,68 – 1,79 (m, 2H), 1,85 – 1,92 (m, 1H), 2,16 – 2,24 (m, 1H), 2,83 – 3,22 (m, 3H), 3,35 – 3,56 (m, 2H), 3,66 – 3,76 (m, 1H), 3,83 – 3,89 (m, 2H), 3,99 (dd, 4,2 Гц, 1H), 4,14 – 4,27 (m, 2H), 4,66 – 4,81 (m, 1H), 5,41 – 5,52 (m, 1H), 6,82 – 6,92 (m, 1H), 7,27 – 7,37 (m, 1H), 8,29 – 8,63 (m, 3H).

ПРИМЕР 62

2-[(3R)-3-[(5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

Получали в виде желтого твердого вещества (18%) из 3-[(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрила (препарат 7b) по экспериментальной методике, описанной в примере 17, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5).

20 МСНР (m/z): 448 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,69 – 2,01 (m, 3H), 2,21 (d, 1H), 3,13 – 3,51 (m, 4H), 3,77 (d, 1H), 3,92 – 4,08 (m, 1H), 4,19 – 4,40 (m, 3H), 4,66 (d, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,80 – 6,95 (m, 1H), 7,29 – 7,41 (m, 1H), 7,41 – 7,56 (m, 1H), 8,38 – 8,82 (m, 5H), 9,37 (s, 1H).

25 ПРИМЕР 63

2-[(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-[(5-фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилат

30 Металлический натрий (0,031 г, 1,34 ммоль) добавляли к метанолу (8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре до израсходования металлического натрия. Добавляли трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилат

(препарат 9, 0,300 г, 0,67 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и прозрачный раствор концентрировали в вакууме и получали 0,297 г (выход 100%) искомого соединения, которое использовали на следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

МСНР (m/z): 444 (M+1)⁺.

b) 3-{5-Фтор-4-метокси-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-a]пиридин

Получали в виде белесого твердого вещества (55%) из трет-бутил-(3R)-3-[(5-фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 63a) по экспериментальной методике, описанной в примере 20b.

МСНР (m/z): 344 (M+1)⁺.

c) 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

Получали в виде белого твердого вещества (38%) из 3-{5-фтор-4-метокси-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-a]пиридина (соединение примера 63b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 402 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,89 - 2,33 (m, 4H), 3,16 - 3,69 (m, 4H), 3,77 - 4,44 (m, 6H), 5,29 (dt, 1H), 6,82 - 6,99 (m, 1H), 7,29 - 7,43 (m, 1H), 8,35 - 8,47 (m, 1H), 8,49 - 8,68 (m, 2H).

ПРИМЕР 64

3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил

Получали в виде белого твердого вещества (43%) из 3-{5-фтор-4-метокси-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-a]пиридина

(соединение примера 63b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенное вещество очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 85:15) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 411 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,72 – 2,29 (m, 4H), 3,28 – 3,64 (m, 4H), 3,64 – 3,89 (m, 2H), 4,17 (d, 3H), 5,27 – 5,43 (m, 1H), 6,85 – 6,98 (m, 1H), 7,32 – 7,45 (m, 1H), 8,33 – 8,48 (m, 1H), 8,48 – 8,66 (m, 2H).

ПРИМЕР 65

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 9, 0,250 г, 0,56 ммоль) и фторида цезия (0,42 г, 2,77 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем смеси давали охладиться до комнатной температуры и добавляли этиленгликоль (0,310 мл, 5,56 ммоль). Раствор перемешивали при 80°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 16 ч, затем ее подвергали распределению между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители удаляли в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и получали искомое соединение (выход 87%) в виде белого твердого вещества

МСНР (m/z): 474 (M+1)⁺.

б) 2-({5-Фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)этанол

К раствору трет-бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилата

(соединение примера 65a, 0,229 г, 0,48 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,37 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и остаток обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбонат натрия (30 мл) и энергично перемешивали в течение 1 ч. Затем продукт экстрагировали дихлорметаном (×3) и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и выпаривали досуха и получали искомое соединение (0,174 г, 96%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 374 (M+1)⁺.

с) 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

Смесь 2-({5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)этанола (соединение примера 65b, 0,087 г, 0,23 ммоль), 2-гидроксиуксусной кислоты (0,021 г, 0,28 ммоль), 1-

[бис(диметиламино)метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфата (0,106 г, 1,20 ммоль) и триэтиламина (0,097 мл, 0,70 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Полученную смесь подвергали распределению между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом, органический слой отделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 92:8) и получали искомое соединение (0,048 г, 48%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 432 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,92 – 2,33 (m, 4H), 3,17 – 3,75 (m, 4H), 3,81 – 4,40 (m, 5H), 4,61 – 4,73 (m, 2H), 5,23 – 5,37 (m, 1H), 6,84 – 6,97 (m, 1H), 7,29 – 7,42 (m, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,46 – 8,66 (m, 2H).

ПРИМЕР 66

3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

3-[(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)окси]-3-оксопропаннитрил (получали, как это описано в ВЕ 875054(А1), 0,051 г, 0,28 ммоль) добавляли к раствору 2-({5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)этанола (соединение примера 65b, 0,087 г, 0,23 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,47 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 68 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и смесь энергично перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли метиленхлорид, органический слой отделяли и водную фазу дважды экстрагировали дополнительным количеством метиленхлорида. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 92:8) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,049 г, 48%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,85 – 2,31 (m, 4H), 3,19 – 3,92 (m, 5H), 3,95 – 4,18 (m, 3H), 4,63 – 4,74 (m, 2H), 5,26 – 5,44 (m, 1H), 6,85 – 6,98 (m, 1H), 7,33 – 7,45 (m, 1H), 8,28 – 8,43 (m, 1H), 8,48 – 8,64 (m, 2H).

ПРИМЕР 67

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 9, 0,250 г, 0,56 ммоль) и 1-метилпиперазина (0,224 г, 2,23 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь подвергали распределению между водой и этилацетатом, органический слой отделяли и водную фазу дважды экстрагировали

этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,285 г, 100%) в виде масла.

MSHP (m/z): 512 (M+1)⁺.

- 5 b) 3-{5-Фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-а]пиридин

10 К раствору трет-бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 67a, 0,285 г, 0,56 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли 4 М раствор хлористоводородной кислоты (2,6 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде дихлоргидрата, коричневатое твердое веществ (0,270 г, 100%).

MSHP (m/z): 412 (M+1)⁺.

- 15 c) 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

20 Смесь 2-гидроксиуксусной кислоты (0,040 г, 0,53 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфата (0,220 г, 0,58 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли раствор 3-{5-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-а]пиридиндихлоргидрата (соединение примера 67b, 0,198 г, 0,48 ммоль) и триэтиламина (0,335 мл, 2,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

- 25 Затем добавляли воду и продукт экстрагировали метиленхлоридом (×3).

Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов
30 использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,062 г, 27%) в виде белого твердого вещества.

MSHP (m/z): 470 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,90 – 2,26 (m, 4H), 2,27 – 2,52 (m, 3H), 2,66 (s, 4H), 3,12 – 4,38 (m, 11H), 5,28 (s, 1H), 6,81 – 6,96 (m, 1H), 7,28 – 7,38 (m, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,45 – 8,62 (m, 2H).

ПРИМЕР 68

5 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

3-[(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)окси]-3-оксопропаннитрил (получали, как это описано в ВЕ 875054(A1), 0,175 г, 0,96 ммоль) добавляли к раствору 3-{5-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-а]пиридиндихлогидрата (соединение примера 67b, 0,198 г, 0,48 ммоль) и триэтиламина (0,335 мл, 2,41 ммоль) в дихлорметане (25 мл).

Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем ее разбавляли метиленхлоридом. Раствор промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,018 г, 8%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 479 (M+1)⁺.

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,85 – 2,31 (m, 4H), 2,47 (d, 7H), 3,09 – 3,96 (m, 9H), 4,01 – 4,27 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 6,75 – 6,98 (m, 1H), 7,29 – 7,42 (m, 1H), 8,20 – 8,42 (m, 1H), 8,42 – 8,63 (m, 2H).

ПРИМЕР 69

25 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-({5-фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-карбоксилат

Раствор трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 9, 0,250 г, 0,56 ммоль) и 2-аминоэтанола (0,340 г, 5,58 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь подвергали распределению между водой и этилацетатом, органический слой отделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,264 г, 100%) в виде масла.

МСНР (m/z): 473 (M+1)⁺.

- 5 б) 2-({5-Фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)этанол

Получали из трет-бутил-(3R)-3-({5-фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 69а, 0,263 г, 0,56 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 67b и получали искомое соединение (выход 100%) в виде дихлоргидрата.

МСНР (m/z): 373 (M+1)⁺.

- с) 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

15 Получали из 2-({5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)этанолдихлоргидрата (соединение примера 69b, 0,156 г, 0,42 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 67с. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 20 100%) и получали искомое соединение (0,072 г, 39%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 431 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,89 – 2,27 (m, 4H), 3,17 – 4,01 (m, 9H), 4,01 – 25 4,39 (m, 2H), 5,21 – 5,40 (m, 2H), 6,81 – 6,95 (m, 1H), 7,28 – 7,38 (m, 1H), 8,30 – 8,44 (m, 1H), 8,45 – 8,66 (m, 2H).

ПРИМЕР 70

3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил

30 Получали в виде светло-желтого твердого вещества (42%) из 2-({5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)этанолдихлоргидрата (соединение примера 69b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенный

продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 440 (M+1)⁺.

5 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,86 – 2,34 (m, 4H), 3,14 – 4,23 (m, 11H), 5,20 – 5,47 (m, 2H), 6,77 – 6,98 (m, 1H), 7,26 – 7,43 (m, 1H), 8,27 – 8,46 (m, 1H), 8,46 – 8,65 (m, 2H).

ПРИМЕР 71

10 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат

15 Получали в виде светло-желтого твердого вещества (95%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 9, 0,300 г, 0,67 ммоль) и (2-метилпиридин-4-ил)бороновой кислоты по экспериментальной методике, описанной в примере 34, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 85:15).

20 МСНР (m/z): 505 (M+1)⁺.

б) 3-{5-Фтор-4-(2-метилпиридин-4-ил)-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-a]пиридин

25 Получали из трет-бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 71a, 0,326 г, 0,65 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 67b; искомое соединение (выход 100%) получали в виде дихлоргидрата.

МСНР (m/z): 405 (M+1)⁺.

30 в) 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

Получали из 3-{5-фтор-4-(2-метилпиридин-4-ил)-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-a]пиридиндихлоргидрата (соединение примера 71b, 0,179 г, 0,44 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в

примере 67с. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%), затем перемешивали в смеси метанола (5 мл), воды (1 мл) и нескольких
 5 капель 2 М раствора гидроксида натрия в течение 3 ч. Затем продукт экстрагировали метиленхлоридом (×3) и органический раствор промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители удаляли в вакууме и получали чистое искомое соединение (0,082 г, 40%) в виде белого твердого вещества.

10 МСНР (m/z): 463 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,93 – 2,34 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 3,21 – 4,46 (m, 7H), 5,43 (s, 1H), 6,86 – 7,01 (m, 1H), 7,31 – 7,49 (m, 1H), 7,80 – 8,00 (m, 2H), 8,48 (t, 1H), 8,53 – 8,60 (m, 1H), 8,61 – 8,77 (m, 2H).

ПРИМЕР 72

15 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (49%) из 3-{5-фтор-4-(2-метилпиридин-4-ил)-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-a]пиридиндихлоргидрата (соединение примера 71b) по
 20 экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 85:15).

МСНР (m/z): 472 (M+1)⁺.

25 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,89 – 2,42 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 3,21 – 4,30 (m, 6H), 5,49 (s, 1H), 6,84 – 7,04 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,77 – 8,00 (m, 2H), 8,42 – 8,52 (m, 1H), 8,52 – 8,60 (m, 1H), 8,60 – 8,80 (m, 2H).

ПРИМЕР 73

3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил
 30 а) трет-Бутил-(3R)-3-[(5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил-6-{2-[(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил]пиридин-4-ил}пиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилат

Получали в виде палевого твердого вещества (90%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 9, 0,150 г, 0,34 ммоль) и 2-[(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (соединение примера 37b) по экспериментальной методике, описанной в примере 20a, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от гексана до смеси гексан/этилацетат состава 30:70).

МСНР (m/z): 606 (M+1)⁺.

b) (4-{5-Фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} пиридин-2-ил)метанол

К раствору трет-бутил-(3R)-3-[(5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-{2-[(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил]пиридин-4-ил} пиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 73a, 0,182 г, 0,30 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 2 М раствор хлористоводородной кислоты (0,45 мл). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 5 ч и при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем его разбавляли водой, подщелачивали 2 М раствором гидроксида натрия и экстрагировали метиленхлоридом (×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли и получали искомое соединение (0,126 г, 100%) в виде палевого твердого вещества.

МСНР (m/z): 421 (M+1)⁺.

с) 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил

Получали в виде белого твердого вещества (34%) из (4-{5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} пиридин-2-ил)метанола (соединение примера 73b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 90:10).

МСНР (m/z): 488 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,92 – 2,38 (m, 3H), 3,02 – 4,37 (m, 7H), 4,92 (s, 2H), 5,34 – 5,57 (m, 1H), 6,86 – 7,05 (m, 1H), 7,33 – 7,51 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,00

(s, 1H), 8,44 – 8,53 (m, 1H), 8,53 – 8,61 (m, 1H), 8,62 – 8,75 (m, 1H), 8,75 – 8,84 (m, 1H).

ПРИМЕР 74

2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-
5 а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (58%) из (4-{5-фтор-6-
[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-
ил}пиридин-2-ил)метанола (соединение примера 73b) по экспериментальной
методике, описанной для препарата 7. Неочищенный продукт очищали с
10 помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси
дихлорметан/метанол состава 90:10).

МСНР (m/z): 479 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,78 – 2,43 (m, 4H), 3,24 – 4,24 (m, 7H), 4,94 (s,
2H), 5,42 – 5,57 (m, 1H), 6,89 – 7,03 (m, 1H), 7,37 – 7,49 (m, 1H), 7,90 – 8,12 (m,
15 2H), 8,40 – 8,51 (m, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,62 – 8,73 (m, 1H), 8,78 (t, 1H).

ПРИМЕР 75

1-(5-Фтор-6-[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]окси)-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ол

а) трет-Бутил-(3R)-3-({5-фтор-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-
20 пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат

Смесь трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 9, 0,300 г, 0,67
ммоля) и пиперидин-4-ола (0,271 г, 2,68 ммоля) в диметилацетамиде (2 мл)
перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь подвергали
25 распределению между водой и этилацетатом, органический слой отделяли и
водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические
слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом магния и
концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (0,332 г, 100%) в
виде масла.

30 МСНР (m/z): 513 (M+1)⁺.

б) 1-{5-Фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил}пиперидин-4-ол

Получали из трет-бутил-(3R)-3-{[5-фтор-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 75а, 0,332 г, 0,65 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 67b; получали искомое соединение (выход 100%) в виде дихлоргидрата.

МСНР (m/z): 413 (M+1)⁺.

с) 1-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]окси}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ол

Получали из 1-{5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}пиперидин-4-олдихлоргидрата (соединение примера 75b, 0,133 г, 0,32 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 67с. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от 100% дихлорметана до 100% метанола) и получали чистое искомое соединение (0,106 г, 70%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 471 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,07 – 2,15 (m, 10H), 2,91 – 3,11 (m, 2H), 3,53 – 4,34 (m, 6H), 4,38 – 4,63 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 5,00 – 5,36 (m, 1H), 6,91 – 7,12 (m, 1H), 7,34 – 7,60 (m, 1H), 8,23 – 8,42 (m, 1H), 8,48 – 8,66 (m, 1H), 8,69 – 8,86 (m, 1H).

ПРИМЕР 76

3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

Получали в виде белого твердого вещества (62%) из 1-{5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}пиперидин-4-олдихлоргидрата (соединение примера 75b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенное вещество очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 90:10) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 488 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,62 – 2,35 (m, 8H), 3,12 – 4,33 (m, 12H), 5,31 (s, 1H), 6,79 – 6,96 (m, 1H), 7,28 – 7,39 (m, 1H), 8,27 – 8,44 (m, 1H), 8,45 – 8,61 (m, 2H).

ПРИМЕР 77

5 2-{(3R)-3-[[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил](метил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

Смесь 2-гидроксиуксусной кислоты (0,016 г, 0,21 ммоль) и 1-
[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пириди́ний-3-
оксидгексафторфосфата (0,082 г, 0,22 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл)
10 перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 5-фтор-
N-метил-6-(2-метилпиридин-4-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 21b, 0,075 г, 0,18 ммоль)
и триэтиламин (0,150 мл, 1,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при
комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли воду (50 мл) и 2 М
15 водный раствор гидроксида натрия (5 мл) и полученный раствор перемешивали в
течение 30 мин. Затем продукт экстрагировали этилацетатом (×3), объединенные
органические слои промывали водой, рассолом, сушили над сульфатом магния и
концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-
хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 92:8) и
20 получали искомое соединение (0,055 г, 64%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 476 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,62 – 2,25 (m, 4H), 2,50 – 3,34 (m, 8H), 3,41 –
3,78 (m, 2H), 4,03 – 4,35 (m, 2H), 4,41 – 4,61 (m, 1H), 4,61 – 5,03 (m, 1H), 6,80 –
6,95 (m, 1H), 7,31 (q, 1H), 7,73 – 7,98 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,49 – 8,59 (m, 1H),
25 8,59 – 8,74 (m, 2H).

ПРИМЕР 78

3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил
а) трет-Бутил-(3R)-3-[(5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-{2-
30 [(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил]пиридин-4-ил}пиримидин-4-
ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

Получали в виде палевого твердого вещества (90%) из трет-бутил-(3R)-3-
[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-

ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5, 0,250 г, 0,56 ммоль) и 2-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (соединение примера 37b, 0,268 г, 0,84 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 20a.

5 МСНР (m/z): 605 (M+1)⁺.

b) (4-{5-Фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}пиридин-2-ил)метанол

10 Получали в виде белого твердого вещества (99%) из трет-бутил-(3R)-3-[(5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-{2-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил]пиридин-4-ил}пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 78a) по экспериментальной методике, описанной в примере 73b.

МСНР (m/z): 420 (M+1)⁺.

15 c) 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил

20 Получали в виде белого твердого вещества (31%) из (4-{5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}пиридин-2-ил)метанола (соединение примера 78b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 92:8).

МСНР (m/z): 487 (M+1)⁺.

25 ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,74 – 2,33 (m, 4H), 3,18 – 4,60 (m, 8H), 4,82 – 4,98 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 6,77 – 7,05 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,79 – 8,07 (m, 2H), 8,36 – 8,86 (m, 4H).

ПРИМЕР 79

5-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-2-карбоновая кислота

30 К раствору этил-5-(5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-2-карбоксилата (соединение примера 38c, 0,120 г, 0,23 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (3 мл) и воды (3 мл) добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (0,580 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Затем реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли до pH = 5 и непосредственно подвергали очистке с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,039 г, 34%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 492 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 80

2-{(3R)-3-[(5-Фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил-6-пиридин-4-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

Получали в виде темно-желтого твердого вещества (79%) из 3-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрила (препарат 7b) по экспериментальной методике, описанной в примере 20a.

МСНР (m/z): 448 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,67 – 2,04 (m, 3H), 2,11 – 2,29 (m, 1H), 3,10 – 3,34 (m, 2H), 3,39 – 3,56 (m, 2H), 3,64 – 3,83 (m, 1H), 3,95 – 4,12 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,58 – 4,76 (m, 1H), 5,08 – 5,22 (m, 1H), 6,85 – 6,94 (m, 1H), 7,30 – 7,42 (m, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,53 (dt 2H), 8,61 – 8,84 (m, 3H).

ПРИМЕР 81

2-[(3R)-3-({6-[6-(Диметиламино)пиридин-3-ил]-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

Получали из 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанола (препарат 7, 0,098 г, 0,24 ммоль) и N,N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (получали, как это описано в примере 37b, из 5-бром-N,N-диметилпиридин-2-амин) по экспериментальной методике, описанной в примере 20a. Неочищенный продукт очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 98:2) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата

аммония], от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,040 г, 34%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 491 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,67 – 2,38 (m, 4H), 3,06 – 3,29 (m, 6H), 3,33 – 5,09 (m, 9H), 6,53 – 6,71 (m, 1H), 6,79 – 6,97 (m, 1H), 7,28 – 7,39 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,45 – 8,79 (m, 3H), 9,04 (s, 1H).

ПРИМЕР 82

2-{(3R)-3-[(5-Фтор-2'-метил-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил-4,5'-бипиримидин-6-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

Получали из 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанола (препарат 7, 0,098 г, 0,24 ммоль) и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (получали, как это описано в примере 37b, из 5-бром-2-метилпиримидина) по экспериментальной методике, описанной в примере 20a. Неочищенный продукт очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,049 г, 44%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 463 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,68 – 2,40 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 3,09 – 4,75 (m, 8H), 5,06 – 5,31 (m, 1H), 6,79 – 6,98 (m, 1H), 7,26 – 7,42 (m, 1H), 8,32 – 8,86 (m, 3H), 9,39 (s, 2H).

ПРИМЕР 83

2-((3R)-3-{[6-(2-Этоксизтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[6-(2-этоксизтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат

Получали в виде бесцветного твердого вещества (63%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-

ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5) и 2-этоксиэтанола по экспериментальной методике, описанной в примере 15а.

МСНР (m/z): 501 (M+1)⁺.

5 б) 3-{4-(2-Этоксиэтокси)-5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-а]пиридин

Получали в виде масла (100%) из трет-бутил-(3R)-3-{[6-(2-этоксиэтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 83а) по экспериментальной методике, описанной в примере 20b.

10 МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

с) 2-((3R)-3-{[6-(2-Этоксиэтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

15 Получали в виде белого твердого вещества (51%) из 3-{4-(2-этоксиэтокси)-5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]пиримидин-2-ил}пиразоло[1,5-а]пиридина (соединение примера 83b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7, с последующей очисткой с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/метанол, от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 459 (M+1)⁺.

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,20 – 1,29 (m, 3H), 1,65 – 1,94 (m, 3H), 2,17 (s, 1H), 2,92 – 3,20 (m, 2H), 3,29 – 3,66 (m, 3H), 3,66 – 3,78 (m, 1H), 3,81 – 3,90 (m, 2H), 3,95 – 4,04 (m, 1H), 4,14 – 4,32 (m, 2H), 4,60 – 4,78 (m, 3H), 6,85 (q, 1H), 7,26 – 7,36 (m, 1H), 8,28 – 8,70 (m, 3H).

ПРИМЕР 84

25 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-[(5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-{6-[(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил]пиридин-3-ил}пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

30 Получали из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5, 0,250 г, 0,56 ммоль) и 2-[(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (получали, как это описано в примере 37а и 37b,

из (5-бромпиридин-2-ил)метанола) по экспериментальной методике, описанной в примере 20а. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (от гексана до смеси гексан/этилацетат состава 20:80) и получали искомое соединение (0,237 г, 70%) в виде белого твердого вещества.

5 МСНР (m/z): 605 (M+1)⁺.

b) (5-{5-Фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпириимидин-4-ил}пиридин-2-ил)метанол

10 Получали в виде белого твердого вещества (100%) из трет-бутил-(3R)-3-[(5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-{6-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил]пиридин-3-ил}пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 84а) по экспериментальной методике, описанной в примере 73b.

МСНР (m/z): 420 (M+1)⁺.

15 c) 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпириимидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

20 Получали из (5-{5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпириимидин-4-ил}пиридин-2-ил)метанола (соединение примера 84b, 0,065 г, 0,16 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 67с. Неочищенный продукт очищали сначала с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и затем с помощью препаративной ВЭЖХ (градиентный режим: от воды до метанола) и получали чистое искомое соединение (0,005 г, 7%) в виде белого твердого вещества.

25 МСНР (m/z): 478 (M+1)⁺.

¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,68 – 2,30 (m, 3H), 2,98 – 4,95 (m, 11H), 5,01 – 5,23 (m, 1H), 6,82 – 6,98 (m, 1H), 7,29 – 7,57 (m, 2H), 8,39 – 8,60 (m, 2H), 8,60 – 8,80 (m, 1H), 9,32 (s, 1H).

ПРИМЕР 85

30 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпириимидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил

Получали в виде палевого твердого вещества (23%) из (5-{5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпириимидин-4-

ил}пиридин-2-ил)метанола (соединение примера 84b, 0,023 г, 0,06 ммоль) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 90:10).

5 MSHP (m/z): 487 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2,13 – 2,40 (m, 2H), 3,08 – 4,97 (m, 9H), 6,77 – 7,02 (m, 1H), 7,31 – 7,43 (m, 1H), 7,43 – 7,58 (m, 1H), 8,34 – 8,83 (m, 3H), 9,25 (d, 1H).

ПРИМЕР 86

10 2-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

Получали из 2-{(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол (препарат 7, 0,098 г, 0,24 ммоль) и 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (получали, как это описано в примере 37b, из 4-бром-2,6-диметилпиридина) по экспериментальной методике, описанной в примере 20a. Неочищенный продукт очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 98:2) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1) [забуференная 0,1% (об./об.) формиата аммония], от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,014 г, 12%) в виде белого твердого вещества.

25 MSHP (m/z): 476 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,76 – 2,32 (m, 4H), 2,65 (s, 6H), 2,96 – 5,39 (m, 9H), 6,76 – 6,99 (m, 1H), 7,35 (q, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,41 – 8,61 (m, 2H), 8,70 (m, 1H).

ПРИМЕР 87

30 3-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил
а) трет-Бутил-(3R)-3-{[6-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

Получали из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5, 0,300 г, 0,67 ммоль) и 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (получали, как это описано в примере 37b, из 4-бром-2,6-диметилпиридина) по экспериментальной методике, описанной в примере 20a. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,149 г, 43%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 519 (M+1)⁺.

b) 6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-5-фтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

К раствору трет-бутил-(3R)-3-{[6-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 87a, 0,149 г, 0,29 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4 М раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении и получали 0,141 г (выход 100%) искомого соединения в виде дихлоргидрата.

МСНР (m/z): 418 (M+1)⁺.

с) 3-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (77%) из 6-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-фтор-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 87b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 90:10).

МСНР (m/z): 485 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,74 – 2,33 (m, 4H), 2,67 (s, 6H), 2,99 – 5,28 (m, 8H), 6,80 – 7,03 (m, 1H), 7,31 – 7,47 (m, 1H), 7,58 – 7,76 (m, 2H), 8,39 – 8,60 (m, 2H), 8,60 – 8,78 (m, 1H).

ПРИМЕР 88

2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-[(5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-{5-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил]пиридин-3-ил} пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

Получали из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (препарат 5, 0,335 г, 0,56 ммоль) и 3-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (получали, как это описано в примере 37а и 37b, из (5-бромпиридин-3-ил)метанола) по экспериментальной методике, описанной в примере 20а. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (от гексана до смеси гексан/этилацетат состава 20:80) и получали искомое соединение (0,335 г, 99%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 605 (M+1)⁺.

б) (5-{5-Фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} пиридин-3-ил)метанол

К раствору трет-бутил-(3R)-3-[(5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-{5-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метил]пиридин-3-ил} пиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 88а, 0,335 г, 0,56 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 1 н. раствор хлористоводородной кислоты (1,70 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем при 60°C в течение 3 ч, затем добавляли воду (15 мл) и 2М раствор гидроксида натрия (1 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (×3), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали досуха и получали искомое соединение (0,209 г, 90%) в виде палевого твердого вещества.

МСНР (m/z): 420 (M+1)⁺.

с) 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол

Получали из (5-{5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} пиридин-3-ил)метанола (соединение примера 88b, 0,104 г, 0,25 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 67с. Неочищенный продукт обрабатывали смесью метанола (15 мл), воды (15 мл)

и нескольких капель 2 М раствора гидроксида натрия в течение 1 ч и затем очищали с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 85:15) и получали искомое соединение (0,041 г, 35%) в виде белого твердого вещества.

5 МСНР (m/z): 478 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,58 – 2,32 (m, 5H), 3,04 – 4,43 (m, 7H), 4,55 – 4,70 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,77 – 6,97 (m, 1H), 7,27 – 7,39 (m, 1H), 8,38 – 8,53 (m, 2H), 8,53 – 8,73 (m, 3H), 9,17 (s, 1H).

ПРИМЕР 89

10 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил

Получали в виде светло-желтого твердого вещества (51%) из (5-{5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}пиридин-3-ил)метанола (соединение примера 88b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенный продукт очищали с
15 помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 90:10).

МСНР (m/z): 487 (M+1)⁺.

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,61 – 2,29 (m, 4H), 2,99 – 4,18 (m, 6H), 4,17 – 4,36 (m, 1H), 4,46 – 4,63 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,79 – 6,97 (m, 1H), 7,30 – 7,44 (m, 1H), 8,28 – 8,54 (m, 2H), 8,54 – 8,76 (m, 2H), 9,06 – 9,28 (m, 1H).

ПРИМЕР 90

(2S)-1-[(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]окси}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-2-ол

25 а) трет-Бутил-(3R)-3-[(5-фтор-6-{[(2S)-2-гидроксипропил]окси}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилат

Получали в виде смеси (1,8:1) искомого соединения и трет-бутил-(3R)-3-({5-фтор-6-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-карбоксилата из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 5) и (2S)-1-метоксипропан-2-ола по
30 экспериментальной методике, описанной в примере 15а.

МСНР (m/z): 488 (M+1)⁺.

b) (2S)-1-({5-Фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пропан-2-ол

Получали в виде смеси (2:1) искомого соединения и (2S)-2-({5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-илокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пропан-1-ола (71%) из смеси, полученной в примере 90а, по экспериментальной методике, описанной в примере 20а.

МСНР (m/z): 388 (M+1)⁺.

с) (2S)-1-[(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]окси}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-2-ол

Получали в виде белого твердого вещества (16%) из смеси, полученной в примере 90b, по экспериментальной методике, описанной для препарата 7, с последующей очисткой с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния С-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/метанол, от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 445 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,29 – 1,39 (m, 3H), 1,66 – 1,96 (m, 3H), 2,13 – 2,25 (m, 1H), 2,98 – 3,79 (m, 5H), 3,93 – 4,81 (m, 7H), 6,82 – 6,94 (m, 1H), 7,28 – 7,39 (m, 1H), 8,32 – 8,47 (m, 1H), 8,61 (s, 2H).

ПРИМЕР 91

5-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]пиразин-2-карбонитрил

Получали в виде бледно-желтого твердого вещества (47%) из 5-фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 60b) по экспериментальной методике, описанной в примере 54, с последующей очисткой с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от гексана до этилацетата).

МСНР (m/z): 504 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,31 – 1,39 (m, 3H), 1,54 – 2,16 (m, 5H), 2,91 – 3,21 (m, 3H), 3,48 – 3,73 (m, 2H), 4,74 (s, 5H), 5,54 (td, 1H), 6,94 – 7,07 (m, 1H), 7,20 – 7,37 (m, 2H), 8,23 – 8,35 (m, 1H), 8,39 – 8,49 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,75 – 8,83 (m, 1H).

ПРИМЕР 92

Изопропил-5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилат

а) Изопропил-6-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилат

5 Смесь 6-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоновой кислоты (соединение примера 46b, 0,093 г, 0,18 ммоль), карбоната цезия (0,115 г, 0,35 ммоль) и 2-йодпропана (0,027 мл, 1,50 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,5 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь подвергали
10 распределению между водой и этилацетатом и органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и получали искомое соединение (0,085 г, 90%) в виде масла.

15 МСНР (m/z): 499 (M+1)⁺.

б) Изопропил-5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилат

К раствору изопропил-6-{[(3R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилата
20 (соединение примера 92a, 0,085 г, 0,17 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,302 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, летучие вещества удаляли в вакууме и остаток повторно растворяли в воде. Значение pH устанавливали равным 9 насыщенным раствором бикарбоната натрия и продукт экстрагировали дихлорметаном (×3).
25 Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители выпаривали в вакууме и получали искомое соединение (0,068 г, 100%) в виде масла.

МСНР (m/z): 399 (M+1)⁺.

30 в) Изопропил-5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилат

Получали из изопропил-5-фтор-6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилата (соединение примера 92b, 0,068 г, 0,17 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере

67с. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и получали искомое соединение (0,015 г, 19%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

МСНР (m/z): 457 (M+1)⁺.

- 5 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,37 – 1,47 (m, 6H), 1,69 – 2,27 (m, 4H), 3,09 – 4,67 (m, 8H), 5,19 (s, 1H), 5,28 – 5,45 (m, 1H), 6,82 – 6,92 (m, 1H), 7,29 – 7,41 (m, 1H), 8,46 – 8,55 (m, 1H), 8,55 – 8,78 (m, 2H).

ПРИМЕР 93

- 10 2-{(3R)-3-[(6-Метокси-5-метил-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-[(6-метокси-5-метил-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

- 15 Получали в виде масла (31%) из (R)-трет-бутил-3-((6-хлор-5-метил-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (препарат 8с) по экспериментальной методике, описанной в примере 42с.

МСНР (m/z): 439 (M+1)⁺.

б) 6-Метокси-5-метил-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

- 20 Получали в виде дигидрохлорида, твердое вещество (99%), из трет-бутил-(3R)-3-[(6-метокси-5-метил-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 93а) по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

МСНР (m/z): 339 (M+1)⁺.

- 25 в) 2-{(3R)-3-[(6-Метокси-5-метил-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

- Получали в виде белого твердого вещества (41%) из 6-метокси-5-метил-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 93b) по экспериментальной методике, описанной в
30 примере 67с, с последующей очисткой с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/метанол, от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 396 (M+1)⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,59 – 1,86 (m, 6H), 2,06 – 2,15 (m, 1H), 3,02 – 3,93 (m, 6H), 4,01 (d, 3H), 4,09 – 4,35 (m, 3H), 6,75 – 6,86 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 8,39 – 8,72 (m, 3H).

ПРИМЕР 94

5 2-{(3R)-3-[(6-Метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-[(6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

10 Получали в виде белого твердого вещества (74%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 10с, 0,300 г, 0,70 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 42а. Для завершения реакции добавляли избыток раствора метоксида натрия в метаноле.

МСНР (m/z): 425 (M+1)⁺.

15 б) 6-Метокси-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

20 Получали в виде белесого твердого вещества (80%) из трет-бутил-(3R)-3-[(6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 94а) по экспериментальной методике, описанной в примере 20b.

МСНР (m/z): 343 (M+1)⁺.

с) 2-{(3R)-3-[(6-Метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

25 Получали в виде белого твердого вещества (80%) из 6-метокси-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 94b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 91:9).

МСНР (m/z): 383 (M+1)⁺.

30 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,65 – 2,23 (m, 4H), 3,01 – 3,18 (m, 1H), 3,31 – 3,92 (m, 4H), 3,92 – 4,10 (m, 3H), 4,10 – 4,93 (m, 3H), 5,43 – 5,64 (m, 1H), 6,77 – 6,94 (m, 1H), 7,28 – 7,42 (m, 1H), 8,39 – 8,60 (m, 2H), 8,60 – 8,78 (m, 1H).

ПРИМЕР 95

3-{(3R)-3-[(6-Метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил

Получали в виде белого твердого вещества (93%) из 6-метокси-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амина (соединение
5 примера 94b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 80:20).

МСНР (m/z): 383 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,66 – 2,25 (m, 4H), 3,23 – 3,91 (m, 5H), 3,93 –
10 4,15 (m, 3H), 4,18 – 4,86 (m, 2H), 5,57 (d, 1H), 6,88 (dt, 1H), 7,28 – 7,42 (m, 1H), 8,46 – 8,59 (m, 2H), 8,59 – 8,75 (m, 1H).

ПРИМЕР 96

2-((3R)-3-{[6-(2-Метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[6-(2-метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат
15

Раствор 2-метоксиэтанола (0,55 мл, 7,0 ммоль) и трет-бутанолята калия (0,236 г, 2,1 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-2-пиразоло[1,5-
20 а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (препарат 10с, 0,300 г, 0,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали распределению между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали
25 этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 95:5) и получали искомое соединение (0,188 г, 57%) в виде твердого вещества.

МСНР (m/z): 469 (M+1)⁺.

б) 6-(2-Метоксиэтокси)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

Получали в виде белесого твердого вещества (86%) из трет-бутил-(3R)-3-
 {[6-(2-метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-
 ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 96a) по
 экспериментальной методике, описанной в примере 20b.

5 MSHP (m/z): 369 (M+1)⁺.

с) 2-((3R)-3-[[6-(2-Метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
 илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

Получали в виде белого твердого вещества (20%) из 6-(2-метоксиэтокси)-N-
 [(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин
 10 (соединение примера 96b) по экспериментальной методике, описанной для
 препарата 6b. Неочищенное вещество очищали сначала с помощью
 хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся
 фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь
 вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%), затем с помощью флэш-
 15 хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 85:15)
 и, в заключение, с помощью препаративной ВЭЖХ (градиентный режим: от
 воды до метанола).

MSHP (m/z): 427 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,63 – 2,25 (m, 4H), 3,01 – 3,25 (m, 2H), 3,25 –
 20 4,30 (m, 9H), 4,37 – 4,81 (m, 3H), 5,47 – 5,70 (m, 1H), 6,79 – 6,96 (m, 1H), 7,27 –
 7,37 (m, 1H), 8,40 – 8,57 (m, 2H), 8,57 – 8,71 (m, 1H).

ПРИМЕР 97

3-((3R)-3-[[6-(2-Метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-
 4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

25 Получали в виде белого твердого вещества (25%) из 6-(2-метоксиэтокси)-N-
 [(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин
 (соединение примера 96b) по экспериментальной методике, описанной для
 препарата 6b. Неочищенное вещество очищали сначала с помощью флэш-
 хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 85:15),
 30 затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18,
 выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь
 вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и, в заключение, с помощью
 препаративной ВЭЖХ (градиентный режим: от воды до метанола).

МСНР (m/z): 436 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,64 – 2,25 (m, 4H), 2,87 – 4,17 (m, 11H), 4,34 – 4,81 (m, 3H), 5,53 – 5,67 (m, 1H), 7,28 – 7,40 (m, 1H), 8,41 – 8,58 (m, 2H), 8,58 – 8,70 (m, 1H)

5 ПРИМЕР 98

2-((3R)-3-{[6-(2-Метоксипиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[6-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

10 Получали из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 10с, 0,300 г, 0,70 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 20а.

Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния С-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов
15 использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,153 г, 38%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 502 (M+1)⁺.

б) 6-(2-Метоксипиридин-4-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

20 Получали в виде белесого твердого вещества (57%) из трет-бутил-(3R)-3-{[6-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 98а) по экспериментальной методике, описанной в примере 20b.

МСНР (m/z): 402 (M+1)⁺.

25 в) 2-((3R)-3-{[6-(2-Метоксипиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

Получали в виде белого твердого вещества (29%) из 6-(2-метоксипиридин-4-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин (соединение примера 98b) по экспериментальной методике, описанной
30 для препарата 7. Неочищенное вещество очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 91:9), затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния С-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в

качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и, в заключение, с помощью препаративной ВЭЖХ (градиентный режим: от воды до метанола).

МСНР (m/z): 460 (M+1)⁺.

- 5 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,65 – 2,32 (m, 4H), 3,08 – 3,90 (m, 5H), 4,02 (s, 3H), 4,09 – 5,03 (m, 3H), 6,57 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,31 – 7,48 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,75 (m, 1H).

ПРИМЕР 99

- 10 2-((3R)-3-{[6-(6-Метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[6-(6-метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

- 15 Получали из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 10с, 0,300 г, 0,70 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 20а.

- Неочищенный продукт очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 85:15) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния С-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь
20 вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,128 г, 41%) в виде белого твердого вещества.

МСНР (m/z): 486 (M+1)⁺.

- 25 б) 6-(6-Метилпиридин-3-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

- Получали из трет-бутил-(3R)-3-{[6-(6-метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 99а) по экспериментальной методике, описанной в примере 67b; искомое соединение (выход 93%) получали в виде дихлоргидрата.

МСНР (m/z): 386 (M+1)⁺.

- 30 в) 2-((3R)-3-{[6-(6-Метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

Получали из 6-(6-метилпиридин-3-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-аминдихлоргидрата (соединение

примера 99b, 0,085 г, 0,18 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 67с. Неочищенный продукт очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси состава дихлорметан/метанол 85:15) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,082 г, 50%) в виде палевого твердого вещества.

МСНР (m/z): 444 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,38 – 2,10 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,60 – 3,15 (m, 2H), 3,57 – 4,80 (m, 4H), 6,67 – 6,89 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,27 – 7,58 (m, 2H), 8,18 – 9,30 (m, 4H).

ПРИМЕР 100

3-((3R)-3-{[6-(6-Метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

Получали в виде белого твердого вещества (48%) из 6-(6-метилпиридин-3-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-аминдихлоргидрата (соединение примера 99b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенное вещество очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 85:15) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%).

МСНР (m/z): 453 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,68 – 2,30 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,06 – 3,93 (m, 5H), 4,03 – 4,55 (m, 2H), 4,81 – 5,04 (m, 1H), 6,48 – 6,69 (m, 1H), 6,80 – 7,02 (m, 1H), 7,28 – 7,44 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,47 – 8,82 (m, 3H), 9,23 (s, 1H).

ПРИМЕР 101

2-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[6-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

Получали из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 10с, 0,276 г, 0,64

ммоля) по экспериментальной методике, описанной в примере 20а.

Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (градиентный режим: от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 85:15) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества.

5 MSHP (m/z): 500 (M+1)⁺.

b) 6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-амин

10 Получали в виде дигидрохлорида, твердое вещество (52%), из трет-бутил-(3R)-3-{[6-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 101a) по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

MSHP (m/z): 400 (M+1)⁺.

c) 2-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол

15 Получали в виде белого твердого вещества (55%) из 6-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-аминдигидрохлорида (соединение примера 101b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 85:15) и затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%).

MSHP (m/z): 458 (M+1)⁺.

25 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,65 – 2,29 (m, 4H), 2,65 (s, 6H), 3,01 – 5,07 (m, 9H), 6,43 – 6,73 (m, 1H), 6,77 – 7,06 (m, 1H), 7,31 – 7,46 (m, 1H), 7,52 – 7,75 (m, 2H), 8,45 – 8,86 (m, 3H).

ПРИМЕР 102

30 3-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

Получали в виде белого твердого вещества (54%) из 6-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-аминдигидрохлорида (соединение примера 101b) по

экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенное вещество очищали сначала с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и затем с помощью флэш-хроматографии (от хлороформа до смеси хлороформ/метанол состава 95:5).

МСНР (m/z): 467 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,69 – 2,30 (m, 4H), 2,65 (s, 6H), 3,19 – 4,53 (m, 7H), 4,76 – 5,12 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,82 – 7,03 (m, 1H), 7,32 – 7,49 (m, 1H), 7,56 – 7,71 (m, 2H), 8,45 – 8,70 (m, 2H), 8,70 – 8,85 (m, 1H).

ПРИМЕР 103

3-((3R)-3-{[6-(2-Гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутоксиды калия (0,523 г, 4,7 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли этиленгликоль (2 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли трет-бутил-(3R)-3-[[6-хлор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (препарат 10с, 0,400 г, 0,93 ммоль) и смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Добавляли избыток реагентов и смесь кипятили с обратным холодильником до израсходования исходного вещества. Реакционную смесь подвергали распределению между водой и этилацетатом и органический слой промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,324 г, 76%) в виде желтоватого масла.

МСНР (m/z): 455 (M+1)⁺.

б) 2-({6-[(3R)-Пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)этанол

Получали в виде дигидрохлорида, твердое вещество (100%), из трет-бутил-(3R)-3-{{6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино}пиперидин-1-карбоксилата (соединение примера 103а) по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

5 MSHP (m/z): 355 (M+1)⁺.

с) 3-((3R)-3-{{6-(2-Гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

10 Получали в виде палевого твердого вещества (61%) из 2-({6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)этанолдигидрохлорида (соединение примера 103b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (от дихлорметана до смеси дихлорметан/метанол состава 85:15).

MSHP (m/z): 422 (M+1)⁺.

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,67 – 2,23 (m, 4H), 2,91 – 4,18 (m, 10H), 4,36 – 4,92 (m, 3H), 5,62 (s, 1H), 6,77 – 6,99 (m, 1H), 7,28 – 7,44 (m, 1H), 8,41 – 8,57 (m, 2H), 8,57 – 8,68 (m, 1H).

ПРИМЕР 104

20 5-((3R)-3-{{6-(2-Гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино}пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбонитрил

Суспензию 2-({6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)этанолдигидрохлорида (соединение примера 103b, 0,292 г, 0,82 ммоль), 5-хлорпиразин-2-карбонитрила (0,126 г, 0,91 ммоль) и карбоната калия (0,182 г, 1,32 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) нагревали 25 микроволновым излучением при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между водой и этилацетатом и органический слой промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали сначала с помощью флэш-хроматографии (от 100% гексана до 100% этилацетата) и затем 30 с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния C-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и получали искомое соединение (0,068 г, 18%) в виде твердого вещества.

МСНР (m/z): 458 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,65 – 2,30 (m, 4H), 3,10 – 3,52 (m, 3H), 3,87 – 4,15 (m, 4H), 4,44 – 4,68 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,77 – 6,96 (m, 1H), 7,19 – 7,25 (m, 1H), 8,11 – 8,21 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,40 – 8,48 (m, 1H), 8,48 – 8,56 (m, 1H), 8,64 (s, 1H).

ПРИМЕР 105

5-(6-{[(3R)-1-Гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-3-ол

а) трет-Бутил-(3R)-3-{[6-(5-гидроксипиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-карбоксилат

Получали из трет-бутил-(3R)-3-[(6-хлор-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (препарат 10с, 0,400 г, 0,93 ммоль) по экспериментальной методике, описанной в примере 20а.

Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МСНР (m/z): 488 (M+1)⁺.

б) 5-{6-[(3R)-Пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} пиридин-3-ол

Получали в виде дигидрохлорида, твердое вещество, из трет-бутил-(3R)-3-{[6-(5-гидроксипиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-карбоксилата (неочищенный продукт, полученный в примере 105а) по экспериментальной методике, описанной в примере 14b.

МСНР (m/z): 388 (M+1)⁺.

в) 5-(6-{[(3R)-1-Гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-3-ол

Получали в виде белого твердого вещества (0,031 г, 27%) из 5-{6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} пиридин-3-олдигидрохлорида (соединение примера 105b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 7. Неочищенное вещество очищали сначала с помощью хроматографии с обращенной фазой (диоксид кремния С-18, выпускающийся фирмой Waters[®], в качестве элюентов использовали смесь вода/(ацетонитрил/метанол, 1:1), от 0 до 100%) и затем с помощью препаративной ВЭЖХ (градиентный режим: от воды до метанола).

МСНР (m/z): 446 (M+1)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,45 – 2,15 (m, 4H), 2,60 – 3,21 (m, 3H), 3,49 – 4,81 (m, 6H), 6,76 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,33 – 7,62 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,14 – 8,35 (m, 1H), 8,49 – 8,94 (m, 3H), 10,19 (s, 1H).

5 ПРИМЕР 106

3-((3R)-3-{[6-(5-Гидроксипиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил

Получали в виде палевого твердого вещества (0,030 г, 26%) из 5-{6-[(3R)-пиперидин-3-иламино]-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}пиридин-3-олдигидрохлорида (соединение примера 105b) по экспериментальной методике, описанной для препарата 6b. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (градиентный режим: от воды до метанола).

МСНР (m/z): 455 (M+1)⁺.

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,38 – 1,83 (m, 4H), 2,59 – 3,19 (m, 5H), 3,45 – 4,43 (m, 4H), 6,66 – 6,94 (m, 1H), 6,95 – 7,19 (m, 1H), 7,31 – 7,68 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,45 – 8,94 (m, 3H), 10,19 (s, 1H).

ПРИМЕР 107

20 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)(метил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Исследования киназы JAK *in vitro*

Способность соединений ингибировать JAK1, JAK2 и JAK3 исследовали по описанным ниже методикам.

25 Каталитические домены JAK1 (aa 850-1154), JAK2 (aa 826-1132), JAK3 (aa 795-1124) и Tyk2 (aa 871-1187) человека экспрессировали в виде N-концевых белков слияния GST с использованием системы экспрессирования бакуловировусов и приобретали у фирмы Cigna Biosciences.

30 Ферментативную активность исследовали с использованием в качестве субстрата биотинилированного пептида поли(GT)-биотина (CisBio).

Концентрация пептида при проведении реакций равнялась 60 нМ для JAK1, 20 нМ для JAK2, 140 нМ для JAK3 и 50 нМ для Tyk2. Степень фосфорилирования

определяли с помощью TR-FRET (перенос энергии флуоресценции с разрешением по времени).

Значения IC_{50} для соединений определяли для каждой киназы в реакционной смеси, содержащей фермент, АТФ и пептид в 8 мМ МОПС (pH 7,0), 10 мМ $MgCl_2$, 0,05% β -меркаптоэтанола, 0,45 мг/мл БСА. Концентрация АТФ при проведении реакций равнялась 3 мкМ для JAK1, 0,2 мкМ для JAK2, 0,6 мкМ для JAK3 и 1,8 мкМ для Tyk2. Ферментативные реакции проводили при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакции останавливали с помощью 20 мкл останавливающего детектирующего буфера (50 мМ HEPES, 0,5 М KF, 0,25 М ЭДТК, 0,1% (мас./об.) БСА, pH 7,5) содержащего 0,115 мкг/мл анти-фосфоТир (PT66)-криптата (CisBio) и переменной концентрации SA-XL665 (CisBio) для поддержания постоянного соотношения SA-B. Инкубировали в течение 3 ч и считывали с помощью спектрофлуориметра Victor 2V (PerkinElmer), установленного на считывание резонансного переноса энергии флуоресценции.

Некоторые из аббревиатур, использованных выше, обладают следующими значениями:

АК: аминокислоты
 GST: глутатион-S-трансфераза
 МОПС: 3-(N-морфолино)пропансульфоновая кислота
 БСА: бычий сывороточный альбумин
 АТФ: аденозинтрифосфат
 ЭДТК: этилендиаминтетрауксусная кислота
 HEPES: 4-(2-гидроксиэтил)-1-пипразинэтансульфоновая кислота
 SA-XL665: Стрептавидин XL665 (связывающий биотин тетрамерный белок, выделенный из *Streptomyces avidinii*)

В таблице 1 приведены значения IC_{50} для некоторых типичных соединений, описанных в настоящем изобретении.

Таблица 1

Пример №	IC_{50} JAK3 (нМ)	IC_{50} JAK2 (нМ)	IC_{50} JAK1 (нМ)
1	3	0,5	12
2	4	1	82
3	4	0,8	150
4	4	1	220
5	2	0,5	9

Пример №	IC ₅₀ JAK3 (нМ)	IC ₅₀ JAK2 (нМ)	IC ₅₀ JAK1 (нМ)
6	3	0,7	15
7	2	0,5	10
8	10	0,7	16
9	3	0,7	85
10	0,7	0,5	32
11	3	1	40
12	4	0,5	4
13	4	1	4
14	1	0,5	1
15	2	1	13
16	1	0,7	4
17	1	0,6	2
18	2	0,6	1
19	2	0,3	2
20	1	0,5	1
21	11	1	6
22	4	0,7	7
23	5	1	8
24	6	1	17
25	2	0,6	22
26	30	4	26
27	3	0,7	19
28	3	0,8	5
29	10	4	27
30	2	0,6	4
31	2	0,4	1
32	4	0,6	2
33	2	0,6	6
34	4	0,2	2
35	2	2	7
36	2	0,5	2
37	7	1	2
38	6	2	4
39	3	0,8	11
40	2	0,8	4
41	3	1	8
42	1	1	13
43	1	0,7	4
44	140	74	970
45	3	1	4
46	4	3	10
47	12	4	10
48	5	2	13
49	14	10	35
50	9	3	15
51	3	2	36
52	11	1	11

Пример №	IC ₅₀ JAK3 (нМ)	IC ₅₀ JAK2 (нМ)	IC ₅₀ JAK1 (нМ)
53	3	0,5	2
54	2	2	7
55	33	12	170
56	8	7	43
57	2	2	19
58	7	2	66
59	4	3	29
60	16	7	110
61	8	10	58
62	7	1	4
63	9	3	127
64	4	3	28
65	9	2	38
66	4	0,3	10
67	23	5	139
68	6	1	48
69	11	3	37
70	8	3	28
71	26	2	35
72	6	1	6
73	27	2	13
74	4	1	3
75	26	4	29
76	5	1	9
77	23	2	3
78	1	0,5	2
79	6	1	2
80	4	1	2
81	2	1	3
82	8	2	9
83	4	2	32
84	5	1	2
85	4	1	1
86	1	3	1
87	3	1	10
88	4	1	14
89	3	1	5
90	4	1	14
91	5	2	114
92	4	1	12
93	6	3	23
94	7	1	7
95	7	3	3
96	2	1	6
97	1	1	2
98	5	2	3
99	7	9	2

Пример №	IC ₅₀ JAK3 (нМ)	IC ₅₀ JAK2 (нМ)	IC ₅₀ JAK1 (нМ)
100	2	2	0,5
101	1	1	2
102	5	2	1
103	1	1	1
104	1	3	4
105	5	5	2
106	1	1	1

Из данных, приведенных в таблице 1, можно заключить, что соединения формулы (I) являются активными ингибиторами киназ JAK1, JAK2 и JAK3.

Предпочтительные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении,

- 5 характеризуются значениями IC₅₀ для ингибирования киназ JAK1, JAK2 и JAK3 (определены, как указано выше), для каждой киназы Janus равными менее 1 мкМ (1000 нМ), предпочтительно менее 0,5 мкМ (500 нМ), более предпочтительно менее 0,2 мкМ (200 нМ).

- 10 Показано, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают улучшенным профилем по данным исследования генотоксичности по Эймсу.

- Настоящее изобретение также относится к соединению, описанному в настоящем изобретении, предназначенному для применения для лечения организма человека или животного с помощью терапии. Соединения, 15 предлагаемые в настоящем изобретении, предназначенные для применения в фармацевтике, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов или в виде их смесей. Их можно получить, например, в виде твердых форм, порошков или пленок по таким методикам, как осаждение, кристаллизация, сушка вымораживанием, распылительная сушка или сушка выпариванием. Для 20 этой цели можно использовать сушку микроволновым излучением или высокочастотную сушку.

КОМБИНАЦИИ

- Производные 2-(пиразолопиримидин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно объединить с другими активными 25 соединениями для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании киназ Janus.

Комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, могут необязательно содержать одно или большее количество дополнительных активных веществ, для

- которых известно, что они применимы для лечения кожных заболеваний, респираторных заболеваний, аллергических заболеваний, воспалительных или аутоиммунно обусловленных заболеваний; функциональных нарушений и неврологических нарушений; сердечно-сосудистых заболеваний; вирусных инфекций; нарушений метаболизма/функции эндокринной системы;
- 5 неврологических нарушений и боли; отторжения трансплантата костного мозга и органа; миелодиспластического синдрома; миелопролиферативного нарушения (MPD); рака и злокачественных заболеваний крови, лейкоза, лимфомы и солидных опухолей; более предпочтительно если патологическое состояние или
- 10 заболевание выбрано из группы, включающей атопический дерматит, псориаз, контактный дерматит, экзему, хроническую экзему кистей рук, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, старческий кератоз, меланому, витилиго, гнездную алопецию, кожную красную волчанку, кожный васкулит, дерматомиозит, кожную Т-клеточную лимфому, синдром Сезари,
- 15 гангренозную пиодермию, красный плоский лишай, заболевания, сопровождающиеся появлением волдырей, включая, но не ограничиваясь только ими, обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигоид и буллезный эпидермолиз, лейкоз, лимфомы и солидные опухоли, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, системную красную
- 20 волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, диабет типа I, астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, бронхоэктаз, кашель, идиопатический фиброз легких, саркоидоз, аллергический ринит, воспалительную болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, сухой кератит, увеит, аллергический конъюнктивит и сухой
- 25 кератоконъюнктивит, таких как
- а) Кортикоиды и глюкокортикоиды, такие как беклометазон, бетаметазон, бетаметазон дипропионат, будесонид, дексаметазон, флутиказон фуруат, флутиказон пропионат, гидрокортизон, метилпреднизолон, мометазон фуруат, предникарбат, преднизолон или преднизон;
- 30 б) Ингибиторы дигидрофолатредуктазы, такие как метотрексат или пралатрексат;
- с) Ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH), такие как лефлуномид, терифлуномид или ASLAN-003, или LAS186323;

- d) Антагонисты пурина, такие как азатиоприн, меркаптопурин или тиогуанин;
- e) Противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин, хлорохин или хинакрин;
- 5 f) Ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин А, такролимус, пимекролимус или воклоспорин;
- g) Ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH), такие как микофенолят мофетил, рибавирин или мизорибин;
- h) Эфиры фумаровой кислоты, такие как диметилфумарат;
- 10 i) Производные витамина D3, такие как кальципотриол, кальцитриол или такальцитол;
- j) Ретиноиды, такие как тазаротен, алитретиноин, ацитретин или изотретиноин;
- k) Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-альфа (антитела к 15 TNF-альфа), такие как инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол или голимумаб;
- l) Растворимые рецепторы фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), такие как этанерцепт или CC-11050;
- m) Антитела к рецептору интерлейкина 6 (IL-6R), такие как тоцилизумаб, 20 сарилумаб, SA-237 или ALX-0061;
- n) Антитела к рецептору интерлейкина 12 (IL-12R)/рецептору интерлейкина 23 (IL-23R), такие как устекинумаб;
- o) Антитела к рецептору интерлейкина 17 (IL-17R), такие как бродалумаб;
- p) Антитела к CD20 (лимфоцитарный белок B), такие как такие как 25 ритуксимаб, офатумумаб, обинутузумаб, окрелизумаб, ублитуксимаб, велтузумаб, окаратузумаб;
- q) Антитела к интерлейкину 5 (IL-5), такие как меполизумаб;
- r) Антитела к рецептору интерлейкина 5 (IL-5R), такие как бенрализумаб;
- s) Антитела к интерлейкину 13 (IL-13), такие как лебрикизумаб или 30 тралокинумаб;
- t) Антитела к рецептору интерлейкина 4 (IL-4R)/рецептору интерлейкина 13 (IL-13R), такие как дупилумаб;
- u) Антитела к интерлейкину 17 (IL-17), такие как секукинумаб, иксекизумаб или бимекизумаб;

- v) Антитела к рецептору интерлейкина 1 (IL-1R);
- w) Антитела к иммуноглобулину E (IgE), такие как омализумаб или квилизумаб;
- x) Антитела к фактору активации В-клеток (BAFF), такие как белимумаб или атацицепт;
- y) Моноклональные антитела к CD19 (лимфоцитарный белок B), такие как блинатумомаб, MEDI-551 или MOR-208;
- z) Агонисты опиоидного рецептора каппа, такие как налфурафин, налбуфин, азимадолин или CR-845;
- aa) Антагонисты нейрокининового рецептора 1, такие как апрепитант, фосапрепитант, ролапитант, орвепитант, традипитант или серлопитант;
- bb) Ингибиторы дигидроптероатсинтетазы, такие как дапсон или сульфадоксин;
- cc) Антагонисты гистаминового рецептора 1 (H1), такие как азеластин, эбастин, дезлоратадин, прометазин, мизоластин или цетиризин;
- dd) Антагонисты цистеинил-лейкотриенового рецептора (CysLT), такие как монтелукаст, зафирлукаст, типелукаст, мазилукаст;
- ee) Ингибиторы хемотактического рецептора-гомологической молекулы, экспрессирующегося в клетках TH2 (CRTN2), такие как OC-459, AZD-1981, ADC-3680, ARRY-502 или сетиприпант; или
- ff) Антисептические средства для местного применения, такие как триклозан, хлоргексидин, водяные ванны с добавлением 0,3% кристаллического фиолетового или гипохлорита натрия.

Соединения формулы (I) и комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения кожных заболеваний, респираторных заболеваний, аллергических заболеваний, воспалительных или аутоиммунно обусловленных заболеваний; функциональных нарушений и неврологических нарушений; сердечно-сосудистых заболеваний; вирусных инфекций; нарушений метаболизма/функции эндокринной системы; неврологических нарушений и боли; отторжения трансплантата костного мозга и органа; миелодиспластического синдрома; миелопролиферативного нарушения (MPD); рака и злокачественных заболеваний крови, лейкоза, лимфомы и солидных опухолей; более предпочтительно если патологическое состояние или заболевание выбрано из группы, включающей атопический дерматит, псориаз,

контактный дерматит, экзему, хроническую экзему кистей рук, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, старческий кератоз, меланому, витилиго, гнездную алопецию, кожную красную волчанку, кожный васкулит, дерматомиозит, кожную Т-клеточную лимфому, синдром Сезари, гангренозную пиодермию, красный плоский лишай, заболевания

5 сопровождающиеся появлением волдырей, включая, но не ограничиваясь только ими, обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигоид и буллезный эпидермолиз, лейкоз, лимфомы и солидные опухоли, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, системную красную

10 волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, диабет типа I, астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, бронхоэктаз, кашель, идиопатический фиброз легких, саркоидоз, аллергический ринит, воспалительную болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, сухой кератит, увеит, аллергический конъюнктивит и сухой

15 кератоконъюнктивит; предпочтительно для лечения атопического дерматита, псориаза, хронической экземы кистей рук, кожной волчанки, гнездной алопеции и витилиго.

В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) и комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для

20 лечения кожных заболеваний.

Активные соединения, содержащиеся в комбинированном продукте, можно вводить вместе в одной фармацевтической композиции или в разных композициях, предназначенных для отдельного, одновременного, совместного или последовательного введения одним и тем же или разными путями.

25 Предполагается, что все активные средства вводятся одновременно или через очень небольшие промежутки времени. Альтернативно, одно или два активных средства можно принимать утром, а другое (другие) позднее в течение дня. Или в другом варианте одно или два активных средства можно принимать два раза в день, а другое (другие) один раз в день или в то же время, когда один

30 раз вводят средство, принимаемое два раза в день, или по отдельности.

Предпочтительно по меньшей мере два и более предпочтительно все эти активные средства принимать совместно в одно и то же время. Предпочтительно по меньшей мере два и более предпочтительно все активные средства вводить в виде смеси.

Настоящее изобретение также относится к комбинированному продукту, содержащему производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, вместе с одним или большим количеством других терапевтических средств, предназначенному для применения для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании киназ Janus (JAK), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из группы, включающей атопический дерматит, псориаз, контактный дерматит, экзему, хроническую экзему кистей рук, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, старческий кератоз, меланому, витилиго, гнездную алопецию, кожную красную волчанку, кожный васкулит, дерматомиозит, кожную Т-клеточную лимфому, синдром Сезари, гангренозную пиодермию, красный плоский лишай, заболевания сопровождающиеся появлением волдырей, включая, но не ограничиваясь только ими, обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигOID и буллезный эпидермолиз, лейкоз, лимфомы и солидные опухоли, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, системную красную волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, диабет типа I, астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, бронхоэктаз, кашель, идиопатический фиброз легких, саркоидоз, аллергический ринит, воспалительную болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, сухой кератит, увеит, аллергический конъюнктивит и сухой кератоконъюнктивит; предпочтительно для лечения атопического дерматита, псориаза, хронической экземы кистей рук, кожной волчанки, гнездной алопеции и витилиго.

Настоящее изобретение также относится к применению комбинации соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, вместе с одним или большим количеством других терапевтических средств для приготовления препарата или лекарственного средства, предназначенного для лечения этих заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании киназ Janus (JAK), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из группы, включающей атопический дерматит, псориаз, контактный дерматит, экзему, хроническую экзему кистей

рук, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, старческий кератоз, меланому, витилиго, гнездную алопецию, кожную красную волчанку, кожный васкулит, дерматомиозит, кожную Т-клеточную лимфому, синдром Сезари, гангренозную пиодермию, красный плоский лишай, заболевания

5 сопровождающиеся появлением волдырей, включая, но не ограничиваясь только ими, обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигOID и буллезный эпидермолиз, лейкоз, лимфомы и солидные опухоли, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, системную красную волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, диабет типа I, астму,

10 хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, бронхоэктаз, кашель, идиопатический фиброз легких, саркоидоз, аллергический ринит, воспалительную болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, сухой кератит, увеит, аллергический конъюнктивит и сухой кератоконъюнктивит; предпочтительно к способу лечения атопического

15 дерматита, псориаза, хронической экземы кистей рук, кожной волчанки, гнездной алопеции и витилиго, включающему введение комбинации производных 2-(пиразолопиримидин-3-ил)пиримидина, предлагаемых в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве вместе с одним или большим количеством других терапевтических средств.

20 Активные соединения, содержащиеся в комбинациях, предлагаемых в настоящем изобретении, можно вводить любым подходящим путем в зависимости от характера подвергающегося лечению нарушения, например, перорально (в виде сиропов, таблеток, капсул, лепешек, препаратов регулируемого высвобождения, быстрорастворяющихся препаратов и т.п.);

25 местно (в виде кремов, мазей, лосьонов, назальных спреев или аэрозолей и т.п.) или путем инъекции (подкожно, внутрикожно, внутримышечно, внутривенно и т.п.).

Активные соединения, содержащиеся в комбинации, т.е. производные 2-(пиразолопиримидин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, и

30 другие необязательные активные соединения можно вводить вместе в одной фармацевтической композиции или в разных композициях, предназначенных для отдельного, одновременного, совместного или последовательного введения одним и тем же или разными путями.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору компонентов, включающему производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемое в настоящем изобретении, вместе с инструкциями для одновременного, совместного, отдельного или последовательного применения в комбинации с другим активным соединением, применимым для лечения атопического дерматита, псориаза, контактного дерматита, экземы, хронической экземы кистей рук, базально-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, старческого кератоза, меланомы, витилиго, гнездной алопеции, кожной красной волчанки, кожного васкулита, дерматомиозита, кожной Т-клеточной лимфомы, синдрома Сезари, гангренозной пиодермии, красного плоского лишая, заболеваний сопровождающихся появлением волдырей, включая, но не ограничиваясь только ими, обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигоид и буллезный эпидермолиз, лейкоза, лимфом и солидных опухолей, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, системной красной волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии, диабета типа I, астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), муковисцидоза, бронхоэктаза, кашля, идиопатического фиброза легких, саркоидоза, аллергического ринита, воспалительной болезни кишечника, язвенного колита, болезни Крона, сухого кератита, увеита, аллергического конъюнктивита и сухого кератоконъюнктивита; предпочтительно применимым для лечения атопического дерматита, псориаза, хронической экземы кистей рук, кожной волчанки, гнездной алопеции и витилиго.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к упаковке, включающей производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемое в настоящем изобретении, и другое активное соединение, применимое для лечения атопического дерматита, псориаза, контактного дерматита, экземы, хронической экземы кистей рук, базально-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, старческого кератоза, меланомы, витилиго, гнездной алопеции, кожной красной волчанки, кожного васкулита, дерматомиозита, кожной Т-клеточной лимфомы, синдрома Сезари, гангренозной пиодермии, красного плоского лишая, заболеваний сопровождающихся появлением волдырей, включая, но не ограничиваясь только ими, обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигоид и буллезный эпидермолиз, лейкоза, лимфом и

сóлидных опухолей, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, системной красной волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии, диабета типа I, астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), муковисцидоза, бронхоэктаза, кашля, идиопатического фиброза легких, саркоидоза, аллергического ринита, воспалительной болезни кишечника, язвенного колита, болезни Крона, сухого кератита, увеита, аллергического конъюнктивита и сухого кератоконъюнктивита; предпочтительно применимое для лечения атопического дерматита, псориаза, хронической экземы кистей рук, кожной волчанки, гнездной алопеции и витилиго.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, содержат производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтическая композиция" означает смесь одного или большего количества производных 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, описанных в настоящем изобретении, или их физиологически / фармацевтически приемлемых солей, сольватов, N-оксидов, стереоизомеров, дейтерированные производных или их пролекарств, с другими химическими компонентами, такими как физиологически / фармацевтически приемлемые носители и инертные наполнители. Назначением фармацевтической композиции является облегчение введения соединения в организм.

При использовании в настоящем изобретении физиологически / фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель означает носитель или разбавитель, который не оказывает существенного раздражающего воздействия на организм и не изменяет биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем вместе с одним или большим количеством других терапевтических средств, предназначенным для применения для лечения

патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании киназ Janus (JAK), таких как описанные выше.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, предлагаемым в настоящем изобретении, предназначенным для применения для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании киназ Janus (JAK), предпочтительно атопического дерматита, псориаза, контактного дерматита, экземы, хронической экземы кистей рук, базально-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, старческого кератоза, меланомы, витилиго, гнездной алопеции, кожной красной волчанки, кожного васкулита, дерматомиозита, кожной Т-клеточной лимфомы, синдрома Сезари, гангренозной пиодермии, красного плоского лишая, заболеваний, сопровождающихся появлением волдырей, включая, но не ограничиваясь только ими, обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигоид и буллезный эпидермолиз, лейкоза, лимфом и солидных опухолей, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, системной красной волчанки, аутоиммунной гемолитической анемии, диабета типа I, астмы, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), муковисцидоза, бронхоэктаза, кашля, идиопатического фиброза легких, саркоидоза, аллергического ринита, воспалительной болезни кишечника, язвенного колита, болезни Крона, сухого кератита, увеита, аллергического конъюнктивита и сухого кератоконъюнктивита; предпочтительно для лечения атопического дерматита, псориаза, хронической экземы кистей рук, кожной волчанки, гнездной алопеции и витилиго.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства предназначенного для лечения этих заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании киназ Janus (JAK), предпочтительно, если патологическое состояние или заболевание выбрано из группы, включающей атопический дерматит, псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, псориаз, контактный дерматит, экзему, хроническую экзему кистей рук, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, старческий кератоз,

меланому, витилиго, гнездную алопецию, кожную красную волчанку, кожный васкулит, дерматомиозит, кожную Т-клеточную лимфому, синдром Сезари, гангренозную пиодермию, красный плоский лишай, заболевания, сопровождающиеся появлением волдырей, включая, но не ограничиваясь только ими, обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигоид и буллезный эпидермолиз, лейкоз, лимфомы и солидные опухоли, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, системную красную волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, диабет типа I, астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, бронхоэктаз, кашель, идиопатический фиброз легких, саркоидоз, аллергический ринит, воспалительную болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, сухой кератит, увеит, аллергический конъюнктивит и сухой кератоконъюнктивит; предпочтительно к способу лечения атопического дерматита, псориаза, хронической экземы кистей рук, кожной волчанки, гнездной алопеции и витилиго, включающему введение фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые в качестве активного ингредиента содержат по меньшей мере производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, которое является соединением формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или N-оксид, или стереоизомер, или дейтерированное производное совместно с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем, таким как носитель или разбавитель. Предпочтительно, если композиции готовят в форме, пригодной для перорального, местного, назального, ректального, подкожного введения или введения путем инъекции. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают такими физико-химическими характеристиками (такими как растворимость в воде и в ряде липофильных и гидрофильных растворителей, температура плавления и стабильность), которые делают их особенно подходящими для местного введения.

В предпочтительном варианте осуществления композиции готовят в форме, пригодной для местного введения.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки производных 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемых в настоящем изобретении, и

методики их приготовления должны быть очевидны для специалистов в данной области техники. Такие композиции и методики их приготовления описаны, например, в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001.

5 i) Местное введение

Производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить местно в кожу или слизистую оболочку, т.е. кожно или чрескожно. Типичные препараты, которые используют для этой цели, включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, 10 присыпки, повязки, пенки, пленки, чрескожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, перевязочные материалы и микроэмульсии. Другие средства местного введения включают доставку с помощью электропорации, ионтофореза, фонофореза, сонофореза и введение путем инъекции с использованием микроиглы или без использования иглы.

15 Препараты для местного введения можно приготовить в виде препаратов немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают препараты задержанного, замедленного, импульсного, регулируемого, направленного и программированного высвобождения.

20 ii) Пероральное введение

Производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально (пероральное введение; *per os* (лат.)). Пероральное введение включает проглатывание, вследствие чего соединение всасывается в кишечнике и доставляется в печень по кровотоку в 25 системе воротной вены (печеночный пресистемный метаболизм) и в заключение поступает в желудочно-кишечный (ЖК) тракт.

Композиции для перорального введения могут находиться в форме таблеток, таблеток пролонгированного действия, сублингвальных таблеток, капсул, аэрозолей для ингаляции, растворов для ингаляции, сухих порошков для 30 ингаляции или жидких препаратов, таких как микстуры, растворы, эликсиры, сиропы и суспензии, все содержащие соединение, предлагаемое в настоящем изобретении; такие препараты можно изготовить по методикам, хорошо известным в данной области техники. Активный ингредиент также может представлять собой болус, электуарий или пасту.

iii) Введение через слизистую оболочку полости рта

Производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить через слизистую оболочку полости рта. При введении через слизистую оболочку полости рта доставку лекарственных средств делят на 3 категории: (а) сублингвальная доставка, которая представляет собой системную доставку лекарственных средств через слизистую оболочку, выстилающую дно полости рта, (b) трансбуккальная доставка, которая представляет собой введение лекарственного средства через слизистую оболочку, выстилающую щеки (слизистая оболочка щеки), и (с) местная доставка, которая представляет собой доставку лекарственного средства в полость рта.

Фармацевтические продукты, вводимые через слизистую оболочку полости рта, могут быть приготовлены с использованием адгезивных к слизистой оболочке препаратов быстрорастворимых таблеток или твердых пастилок, которые приготовлены вместе с одним или большим количеством адгезивных к слизистой оболочке (биоадгезивных) полимеров и/или усилителей проницаемости слизистой оболочки полости рта.

iv) Ингаляционное введение

Производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить путем ингаляции, обычно в форме сухого порошка с помощью сухого порошкового ингалятора или в виде распыляемого аэрозоля с помощью находящегося под давлением контейнера, насоса, разбрызгивателя, атоизатора (предпочтительно атоизатора с использованием электрогидродинамического устройства для получения мелкодисперсного тумана) или распылителя с добавлением или без добавления подходящего пропеллента.

v) Введение через слизистую оболочку полости носа

Производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить через слизистую оболочку полости носа.

Типичные композиции, предназначенные для введения через слизистую оболочку полости носа, обычно вводят с помощью дозирующего распыляющего насоса и они находятся в форме раствора или суспензии в инертном разбавителе, таком как вода, необязательно в комбинации с обычными инертными

наполнителями, такими как буферы, противомикробные средства, агенты для регулирования тоничности и агенты, меняющие вязкость.

vi) Парентеральное введение

Производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие пути парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, внутриболоочечное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, надчревное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное. Подходящие устройства для парентерального введения включают устройства для введения с иглой (включая устройства для введения с микроиглой), шприцы без иглы и устройства для вливания.

Парентеральные препараты обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать инертные наполнители, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно, обеспечивающие значение pH, равное от 3 до 9), но для некоторых случаев применения может быть более предпочтительно, если композиции приготовлены в виде стерильных неводных растворов или в виде высушенных форм для применения в сочетании с подходящим разбавителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Приготовление парентеральных препаратов в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, можно легко осуществить с помощью обычных фармацевтических методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. Растворимость соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, использующихся для приготовления парентеральных растворов, можно увеличить путем использования соответствующих методик приготовления препаратов, таких как введение улучшающих растворимость агентов.

vii) Ректальное/внутривагинальное введение

Производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить ректально или вагинально, например, в виде суппозитория, pessaria или клизмы. Обычной основой для суппозитория является масло какао, но, если это является подходящим, можно использовать различные альтернативные материалы. Препараты для ректального/вагинального введения можно приготовить в виде препаратов немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного

высвобождения включают препараты задержанного, замедленного, импульсного, регулируемого, направленного и программированного высвобождения.

viii) Введение в глаза

5 Производные 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе. Другие препараты, подходящие для введения в глаза или в уши включают мази, биологически разлагающиеся (например, 10 рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и биологически не разлагающиеся (например, силикон) имплантаты, пластинки, линзы и системы, содержащие частицы или везикулы, такие как нисомы или липосомы. Такие препараты также можно вводить путем ионтофореза.

15 Препараты для введения в глаза/уши можно приготовить в виде препаратов немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты модифицированного высвобождения включают препараты задержанного, замедленного, импульсного, регулируемого, направленного и программированного высвобождения.

20 Количество вводимого активного производного 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина зависит от подвергающегося лечению субъекта, тяжести нарушения или патологического состояния, скорости введения, характера соединения и решения лечащего врача. Однако эффективная доза обычно находится в диапазоне, составляющем 0,01-3000 мг, более предпочтительно 0,5-1000 мг активного ингредиента или эквивалентного количества его 25 фармацевтически приемлемой соли в сутки. Суточную дозу можно вводить в виде одной или нескольких доз, предпочтительно от 1 до 4 доз в сутки.

Предпочтительно, если фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, готовят в форме, подходящей для перорального или местного введения, особенно предпочтительным является местное введение.

30 Разумеется, количество каждого активного соединения, которое необходимо для обеспечения терапевтического эффекта, меняется в зависимости от конкретного активного соединения, пути введения, подвергающегося лечению субъекта и конкретного подвергающегося лечению нарушения или заболевания.

Представленные ниже препаративные формы приведены в качестве примеров препаратов:

Примеры препаратов

Пример препарата 1 (суспензия для перорального введения)

Ингредиент	Количество
Активное соединение	3 мг
Лимонная кислота	0,5 г
Хлорид натрия	2,0 г
Метилпарабен	0,1 г
Гранулированный сахар	25 г
Сорбит (70% раствор)	11 г
Вигум К	1,0 г
Ароматизатор	0,02 г
Краситель	0,5 мг
Дистиллированная вода	сколько требуется до 100 мл

5

Пример препарата 2 (твердая желатиновая капсула для перорального введения)

Ингредиент	Количество
Активное соединение	1 мг
Лактоза	150 мг
Стеарат магния	3 мг

Пример препарата 3 (эмульсия типа масло-в-воде)

Ингредиент	Количество
Активное соединение	1%
Цетиловый спирт	3%
Стеариловый спирт	4%
Глицеринмоностеарат	4%
Сорбитанмоностеарат	0,8%
Сорбитанмоностеарат РОЕ	0,8%
Жидкий вазелин	5%
Метилпарабен	0,18%
Пропилпарабен	0,02%
Глицерин	15%
Очищенная вода до	100%

10

Пример препарата 4 (эмульсия типа масло-в-воде)

Ингредиент	Количество
Активное соединение	1%
Триглицерид каприловой/каприновой кислоты	5%
Цетиловый спирт	7%
Глицеринмоностеарат	3,5%

Ингредиент	Количество
Сорбитанмоностеарат	0,8%
Сорбитанмоностеарат РОЕ	0,7%
Белое вазелиновое масло	10%
Стеарокситриметилсилан	5%
ЭДТК	0,1%
Метилпарабен	0,18%
Пропилпарабен	0,02%
Глицерин	20%
Очищенная вода до	100%

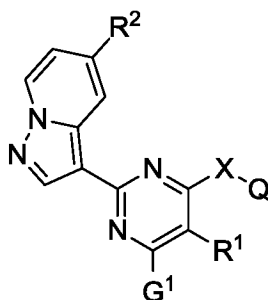
Пример препарата 5 (эмульсия типа масло-в-воде)

Ингредиент	Количество
Активное соединение	1%
Октилдодеканол	5%
Цетиловый спирт	4%
Глицеринмоностеарат	6%
Цетеарет-12	1,5%
Цетеарет-20	1,5%
Сорбитанмоностеарат РОЕ	0,7%
Белое вазелиновое масло	3%
Диметикол	1,5%
Бензиловый спирт	2%
Глицерин	20%
Пропиленгликоль	10%
Очищенная вода до	100%

5 Модификации, которые не влияют, не меняют, не изменяют и не модифицируют основные характеристики описанных производных 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, комбинаций или фармацевтических композиций, входят в объем настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения для
лечения организма человека или животного, где это производное 2-
(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина является соединением формулы (I), или его
фармацевтически приемлемой солью или сольватом, или N-оксидом, или
стереоизомером, или дейтерированным производным:



Формула (I)

в которой

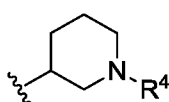
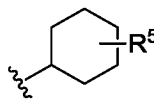
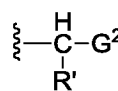
- X обозначает –O- или группу –NR³-,
- R¹ и R² независимо выбраны из группы, включающей атом водорода, атом галогена, линейный или разветвленный C₁-C₄-алкил, линейную или разветвленную C₁-C₄-алкоксигруппу и группу –CN;

• R³ выбран из группы, включающей атом водорода, линейную или разветвленную C₁-C₄-алкильную группу, группу –(CH₂)₁₋₃NR'R'' и –(CH₂)₁₋₃-пирролидиновую группу;

• G¹ выбран из группы, включающей группу –CN, группу –CO-R^a, группу –O-R⁶, группу –(CHR⁷)_m-NR'R'', фенильную группу, моноциклическую C₅-C₇-циклоалкильную группу, моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, и моноциклическую 5-6-членную гетероциклильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, где фенильная, циклоалкильная, гетероарильная и гетероциклильная группы являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, линейную или разветвленную C₁-C₄-алкильную группу, линейную или разветвленную C₁-C₆-

гидроксиалкильную группу, линейную или разветвленную C₁-C₄-алкоксигруппу, группу -(CH₂)₀₋₂NR'R'', - группу (CH₂)₀₋₂CN и группу -CO-R^a, где R^a обозначает атом водорода, гидроксигруппу, линейную или разветвленную C₁-C₃-алкильную группу, линейную или разветвленную C₁-C₃-алкоксигруппу или аминогруппу,

5 • Q выбран из группы, включающей:

Q_aQ_bQ_c

где

10 ♦ R⁴ выбран из группы, включающей линейную или разветвленную C₁-C₄-алкильную группу, группу -CO-R', группу -CO(CH₂)₁₋₂-OH; группу -CO(CH₂)₁₋₂-CN, группу -CO(CH₂)₁₋₂-CF₃, цианотиазольную группу, моноциклическую 4-6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, и моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, где гетероциклическая и гетероарильная группа
15 независимо являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы -(CH₂)_m-CN и C₁-C₂-гидроксиалкильной группы,

♦ R⁵ обозначает группу -(CH₂)_m-CN или группу -(CH₂)_m-OH;

20 ♦ G₂ обозначает фенильную группу, пиримидиновую группу или пиридиновую группу, где фенильная, пиримидиновая и пиридиновая группы являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, линейную или разветвленную C₁-C₄-алкильную группу, гидроксигруппу, группу -CN,

25 • R⁶ выбран из группы, включающей атом водорода, группу -(CH₂)₍₁₋₂₎-CO-O-R'', линейную или разветвленную (C₁-C₆-алкокси)(C₁-C₆-алкильную) группу и линейную или разветвленную C₁-C₆-алкильную группу, где указанная линейная или разветвленная C₁-C₆-алкильная группа является незамещенной или

содержит один или более заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы и группы $-NR'R''$,

• R^7 обозначает атом водорода, гидроксигруппу или C_1 - C_2 -алкильную группу,

5 • R' и R'' независимо обозначают атом водорода, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -гидроксиалкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкоксигруппу,

• R''' обозначает C_1 - C_2 -алкильную группу или бензильную группу, и

• m независимо имеет значение, равное от 0 до 3,

10 где производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина не представляет собой:

• 3-{(3R)-3-[[2-(Диметиламино)этил](5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,

15 • 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,

• (3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}оксетан-3-ил)ацетонитрил,

20 • Этил-(3R)-3-[(5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат,

• 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол,

• 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,

25 • 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,

• 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,

30 • 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-{3-гидрокси-4-[(метиламино)метил]фенил}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил, или

• 3-((3R)-3-((5-Фтор-6-((4-гидрокси-3-((метиламино)метил)фенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил.

5 2. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по п. 1, где производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина не представляет собой:

- 3-((3R)-3-((5-Фтор-6-пиперазин-1-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 10 • 3-((3R)-3-((6-((4-(Гидроксиметил)фенил)-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 3-((3R)-3-((6-((4-Формилфенил)-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 15 • 3-((3R)-3-((5-Фтор-6-((2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 3-((3R)-3-((5-Фтор-6-((2-фтор-4-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 20 • 3-((3R)-3-((5-Фтор-6-((3-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- (R)-3-((3-((5-Фтор-6-((3-гидрокси-4-(гидроксиметил)фенил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 25 • (R)-3-((3-((5-Фтор-6-((4-формил-3-гидрокси)фенил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил.

30 3. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по п. 1 или п. 2, в котором R¹ обозначает атом водорода, атом фтора, атом хлора или метильную группу, предпочтительно атом фтора, атом водорода или метильную группу.

4. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по любому из предыдущих пунктов, в котором R^2 обозначает атом водорода или атом фтора, предпочтительно атом водорода.

5. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по любому предыдущему пункту, в котором X обозначает $-O-$ или группу $-NR^3-$.

6. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по п. 5, в котором R^3 обозначает атом водорода.

10

7. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по любому предыдущему пункту, в котором Q обозначает Qa.

15 8. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по п. 7, в котором R^4 обозначает группу $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$ или группу $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$; предпочтительно, если R^4 обозначает группу $-C(O)CH_2OH$ или группу $-C(O)CH_2CN$.

20 9. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по любому предыдущему пункту, в котором G^1 обозначает группу $-O-R^6$, группу CN или моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, которая является незамещенной или содержит один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, линейную или
25 разветвленную C_1-C_4 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1-C_2 -гидроксиалкильную группу или линейную или разветвленную C_1-C_4 -алкоксигруппу.

30 10. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по п. 9, в котором R^6 обозначает линейную или разветвленную $(C_1-C_6-алкокси)(C_1-C_6-алкильную)$ группу или линейную или разветвленную C_1-C_6 -алкильную группу, где указанная линейная или разветвленная C_1-C_6 -алкильная группа

является незамещенной или содержит один или более заместителей, выбранных из атома галогена и гидроксигруппы.

11. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по п. 1, в котором

- R^1 обозначает атом водорода, атом фтора, атом хлора или метильную группу, предпочтительно атом фтора, атом водорода или метильную группу;

- R^2 обозначает атом водорода или атом фтора, предпочтительно атом водорода;

- X обозначает -O- или группу $-NR^3-$;

- R^3 обозначает атом водорода;

- Q обозначает Qa;

- R^4 обозначает группу $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$ или группу $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$; предпочтительно, если R^4 обозначает группу $-C(O)CH_2OH$ или группу

$-C(O)CH_2CN$;

- G^1 обозначает группу $-O-R^6$, группу CN или моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, которая является незамещенной или содержит один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, линейную или разветвленную C_1-C_4 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1-C_2 -гидроксиалкильную группу или линейную или разветвленную C_1-C_4 -алкоксигруппу; и

- R^6 обозначает линейную или разветвленную $(C_1-C_6-алкокси)(C_1-C_6-алкильную)$ группу или линейную или разветвленную C_1-C_6 -алкильную группу, где указанная линейная или разветвленная C_1-C_6 -алкильная группа является незамещенной или содержит один или более заместителей, выбранных из атома галогена и гидроксигруппы.

12. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по п. 1, в котором

- X обозначает -O- или группу $-NR^3-$,

- R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, включающей атом водорода, атом фтора и метильную группу;
- R^3 выбран из группы, включающей атом водорода и метильную группу;
- G^1 выбран из группы, включающей группу $-CN$, группу $-CONH_2$, группу $-CO_2Et$, группу $-CO_2iPr$, группу $-OR^6$, группу $-NHCH_2CH_2OH$, фенильную группу, пиридиновую группу, пиразолильную группу, пиперидиновую группу, пиперазининовую группу, морфолинильную группу, где фенильная, пиридиновая, пиразолильная, пиперидиновая, пиперазининовая и морфолинильная группы являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, метильную группу, группу $-CH_2OH$, группу $-CH_2-C(OH)(CH_3)_2$, метоксигруппу, аминогруппу, группу $-N(CH_3)_2$, группу $-COOH$ и группу $-CO_2Et$;
- R^4 выбран из группы, включающей группу $-CO(CH_2)-OH$; группу $-CO(CH_2)-CN$, пиразининовую группу и пиримидининовую группу, где пиразининовая и пиримидининовая группы независимо являются незамещенными или замещены группой CN или группой $-CH_2OH$;
- R^5 обозначает группу $-CH_2-CN$;
- G_2 обозначает пиримидиновую группу или пиридиновую группу, где пиримидиновая и пиридиновая группы являются незамещенными или замещены атомом фтора; и
- R^6 выбран из группы, включающей атом водорода, группу $-CH_2CO_2CH_2Ph$, группу $-(CH_2)_2OCH_3$, группу $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$, группу $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, метильную группу, этильную группу, бутильную группу, группу $-CH_2CF_3$, группу $-CH_2CHF_2$, группу $CH(CH_3)_2$, группу $-(CH_2)_{2-3}-OH$, группу $-(CH_2)_{2-3}N(CH_3)_2$, группу $-CH(CH_3)-CH_2OH$, группу $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.

13. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по п. 1, которое является одним из следующих соединений:

(транс-4-{[5-Фтор-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}циклогексил)ацетонитрил;

(транс-4-{[6-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}циклогексил)ацетонитрил;

{транс-4-[(5-Фтор-6-пиперазин-1-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил;

5 [транс-4-({6-[4-(Диметиламино)пиперидин-1-ил]-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)циклогексил]ацетонитрил;

(транс-4-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}циклогексил)ацетонитрил;

10 {транс-4-[(6-{[(2S)-2,3-Дигидроксипропил]окси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил;

{транс-4-[(6-{[(2R)-2,3-Дигидроксипропил]окси}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]циклогексил}ацетонитрил;

[транс-4-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)циклогексил]ацетонитрил;

15 [транс-4-({6-[2-(Диметиламино)этокси]-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)циклогексил]ацетонитрил;

[транс-4-({6-[2-(Диметиламино)этокси]-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)циклогексил]ацетонитрил;

20 6-(4-Аминопиперидин-1-ил)-5-фтор-N-[(1S)-1-(5-фторпиридин-2-ил)этил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-амин;

2-[(5-Фтор-6-{[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]этанол;

(2S)-3-[(5-Фтор-6-{[(1S)-1-(5-фторпиримидин-2-ил)этил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1,2-диол;

25 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

3-{(3R)-3-[(6-Бутокси-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил;

30 3-((3R)-3-{[6-(2-Этоксиэтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

3-((3R)-3-{[6-(6-Аминопиридин-3-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

- 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- 5 3-{(3R)-3-[[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил](метил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил;
- 1-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ол;
- 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;
- 10 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;
- 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 15 2-{(3R)-3-[(5-Метил-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;
- 2-((3R)-3-{[6-(2-Метоксиэтокси)-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- Этил-1-(5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилат;
- 20 2-((3R)-3-{[5-Фтор-2-(5-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-6-морфолин-4-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- Этил-1-(6-{[(3R)-1-(цианоацетил)пиперидин-3-ил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксилат;
- 25 1-(6-{[(3R)-1-(Цианоацетил)пиперидин-3-ил]амино}-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота;
- 2-((3R)-3-{[5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 1-[4-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-2-метилпропан-2-ол;
- 30 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(6-метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

5 Этил-5-(5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-2-карбоксилат;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

10 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

3-[(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1-ол;

2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

15 5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ол;

Бензил-[(5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]ацетат;

20 2-{(3R)-3-[(6-Этокси-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

Этил-5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилат;

5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбонитрил;

25 5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксамид;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

30 2-((3R)-3-{[6-(2,2-Дифторэтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-изопропокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

- 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил;
- 5-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбонитрил;
- 5 (5-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил} пиразин-2-ил)метанол;
- 5-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил} пиразин-2-карбонитрил;
- 10 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбонитрил;
- 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(1S)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;
- (2S)-2-[(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1-ол;
- 15 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил} амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;
- (2R)-2-[(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-1-ол;
- 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;
- 20 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;
- 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил;
- 25 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- 2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 30 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

2-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

5 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

10 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}окси)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

1-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]окси}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-ол;

3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

15 2-{(3R)-3-[[5-Фтор-6-(2-метилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил](метил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

20 5-(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-2-карбоновая кислота;

2-{(3R)-3-[(5-Фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-6-пиридин-4-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

2-[(3R)-3-({6-[6-(Диметиламино)пиридин-3-ил]-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

25 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-2'-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил-4,5'-бипиримидин-6-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;

2-((3R)-3-{[6-(2-Этоксизтокси)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

30 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;

3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;

2-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;

- 3-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-5-фтор-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- 2-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-2-оксоэтанол;
- 5 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил;
- (2S)-1-[(5-Фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]окси}-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)окси]пропан-2-ол;
- 5-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[(1R)-2-метокси-1-метилэтокси]-2-пиразоло[1,5-
а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]пиразин-2-карбонитрил;
- 10 Изопропил-5-фтор-6-{[(3R)-1-гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-
пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-карбоксилат;
- 2-{(3R)-3-[(6-Метокси-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-
4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;
- 15 2-{(3R)-3-[(6-Метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-
ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол;
- 3-{(3R)-3-[(6-Метокси-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-
ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил;
- 2-((3R)-3-{[6-(2-Метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-
4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 20 3-((3R)-3-{[6-(2-Метоксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-
4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- 2-((3R)-3-{[6-(2-Метоксипиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 25 2-((3R)-3-{[6-(6-Метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 3-((3R)-3-{[6-(6-Метилпиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- 2-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-2-оксоэтанол;
- 30 3-((3R)-3-{[6-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;
- 3-((3R)-3-{[6-(2-Гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-
илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

5-((3R)-3-{[6-(2-Гидроксиэтокси)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбонитрил;

5-(6-{[(3R)-1-Гликолоилпиперидин-3-ил]амино}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)пиридин-3-ол;

5 3-((3R)-3-{[6-(5-Гидроксипиридин-3-ил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил;

2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)(метил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол; или

10 его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, сольват, стереоизомер или дейтерированное производное.

14. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина по любому из п.п. 1-13 для применения, предназначенное для лечения патологического состояния или заболевания, протекание которого улучшается при ингибировании киназ Janus.

15. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина для применения по любому из п.п. 1-14, где патологическое состояние или заболевание выбрано из группы, включающей атопический дерматит, псориаз, контактный дерматит, экзему, хроническую экзему кистей рук, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, старческий кератоз, меланому, витилиго, гнездную алопецию, кожную красную волчанку, кожный васкулит, дерматомиозит, кожную Т-клеточную лимфому, синдром Сезари, гангренозную пиодермию, красный плоский лишай, заболевания сопровождающиеся появлением волдырей, включая, но не ограничиваясь только ими, обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигоид и буллезный эпидермолиз, лейкоз, лимфомы и солидные опухоли, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, системную красную волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, диабет типа I, астму, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), муковисцидоз, бронхоэктаз, кашель, идиопатический фиброз легких, саркоидоз, аллергический ринит, воспалительную болезнь кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, сухой кератит, увеит, аллергический конъюнктивит и сухой кератоконъюнктивит; предпочтительно из группы, включающей атопический

дерматит, псориаз, хроническую экзему кистей рук, кожную волчанку, гнездную алопецию и витилиго.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая производное 2-
5 (пиразолопиридин-3-ил)пиримидина по любому из п.п. 1-13 вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

17. Применение производного 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина по
любому из п.п. 1-13 для приготовления лекарственного средства,
10 предназначенного для лечения патологического состояния или заболевания, определенного в п. 14 или п. 15.

18. Способ лечения субъекта, страдающего от патологического состояния
или заболевания, определенного в п. 14 или п. 15, который включает введение
15 указанному субъекту производного 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина по любому из п.п. 1-13 или фармацевтической композиции по п. 16 в терапевтически эффективном количестве.

19. Комбинированный продукт, содержащий (i) по меньшей мере одно
20 производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина по любому из п.п. 1-13; и (ii) один или более активных ингредиентов, выбранных из группы, включающей:

gg) Кортикоиды и глюкокортикоиды, такие как беклометазон, бетаметазон, бетаметазон дипропионат, будесонид, дексаметазон, флутиказон фуруат, флутиказон пропионат, гидрокортизон, метилпреднизолон, мометазон фуруат,
25 предникарбат, преднизолон или преднизон;

hh) Ингибиторы дигидрофолатредуктазы, такие как метотрексат или пралатрексат;

ii) Ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH), такие как лефлуномид, терифлуномид или ASLAN-003, или LAS186323;

30 jj) Антагонисты пурина, такие как азатиоприн, меркаптопурин или тиогуанин;

kk) Противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин, хлорохин или хинакрин;

- ll) Ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин А, такролимус, пимекролимус или воклоспорин;
- mm) Ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH), такие как микофенолят мофетил, рибавирин или мизорибин;
- 5 nn) Эфиры фумаровой кислоты, такие как диметилфумарат;
- oo) Производные витамина D3, такие как кальципотриол, кальцитриол или такальцитол;
- pp) Ретиноиды, такие как тазаротен, алитретиноин, ацитретин или изотретиноин;
- 10 qq) Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-альфа (антитела к TNF-альфа), такие как инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол или голимумаб;
- rr) Растворимые рецепторы фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), такие как этанерцепт или CC-11050;
- 15 ss) Антитела к рецептору интерлейкина 6 (IL-6R), такие как тоцилизумаб, сарилумаб, SA-237 или ALX-0061;
- tt) Антитела к рецептору интерлейкина 12 (IL-12R)/рецептору интерлейкина 23 (IL-23R), такие как устекинумаб;
- uu) Антитела к рецептору интерлейкина 17 (IL-17R), такие как бродалумаб;
- 20 vv) Антитела к CD20 (лимфоцитарный белок B), такие как такие как ритуксимаб, офатумумаб, обинутузимаб, окрелизумаб, ублитуксимаб, велтузумаб, окаратузумаб;
- ww) Антитела к интерлейкину 5 (IL-5), такие как меполизумаб;
- xx) Антитела к рецептору интерлейкина 5 (IL-5R), такие как бенрализумаб;
- 25 yy) Антитела к интерлейкину 13 (IL-13), такие как лебрикизумаб или тралокинумаб;
- zz) Антитела к рецептору интерлейкина 4 (IL-4R)/рецептору интерлейкина 13 (IL-13R), такие как дупилумаб;
- aaa) Антитела к интерлейкину 17 (IL-17), такие как секукинумаб,
- 30 иксекизумаб или бимекизумаб;
- bbb) Антитела к рецептору интерлейкина 1 (IL-1R);
- ccc) Антитела к иммуноглобулину E (IgE), такие как омализумаб или квилизумаб;

ddd) Антитела к фактору активации В-клеток (BAFF), такие как белимумаб или атацицепт;

eee) Моноклональные антитела к CD19 (лимфоцитарный белок В), такие как блинатумомаб, MEDI-551 или MOR-208;

5 fff) Агонисты опиоидного рецептора каппа, такие как налфурафин, налбуфин, азимадолин или CR-845;

ggg) Антагонисты нейрокининового рецептора 1, такие как апрепитант, фосапрепитант, ролапитант, орвепитант, традипитант или серлопитант;

10 hhh) Ингибиторы дигидроптероатсинтетазы, такие как дапсон или сульфадоксин;

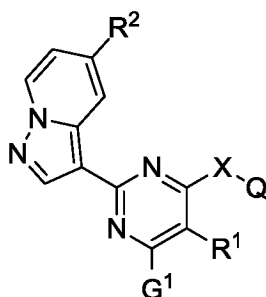
iii) Антагонисты гистаминового рецептора 1 (H1), такие как азеластин, эбастин, дезлоратадин, прометазин, мизоластин или цетиризин;

jjj) Антагонисты цистеинил-лейкотриенового рецептора (CysLT), такие как монтелукаст, зафирлукаст, типелукаст, мазилукаст;

15 kkk) Ингибиторы хемотактического рецептора-гомологической молекулы, экспрессирующегося в клетках TH2 (CRTH2), такие как OC-459, AZD-1981, ADC-3680, ARRY-502 или сетиприпант;

20 lll) Антисептические средства для местного применения, такие как триклозан, хлоргексидин, водяные ванны с добавлением 0,3% кристаллического фиолетового или гипохлорита натрия.

25 20. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина, которое является соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом, или N-оксидом, или стереоизомером, или дейтерированным производным:



Формула (I)

в которой

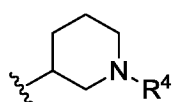
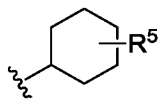
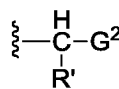
- X обозначает –O- или группу –NR³-,

• R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, включающей атом водорода, атом галогена, линейный или разветвленный C_1 - C_4 -алкил, линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкоксигруппу и группу $-CN$;

• R^3 выбран из группы, включающей атом водорода, линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкильную группу, группу $-(CH_2)_{1-3}NR'R''$ и $-(CH_2)_{1-3}$ -пирролидиновую группу;

• G^1 выбран из группы, включающей группу $-CN$, группу $-CO-R^a$, группу $-O-R^6$, группу $-(CHR^7)_m-NR'R''$, фенильную группу, моноциклическую C_5 - C_7 -циклоалкильную группу, моноциклическую 5-6-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, и моноциклическую 5-6-членную гетероциклильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, где фенильная, циклоалкильная, гетероарильная и гетероциклильная группы являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_6 -гидроксиалкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкоксигруппу, группу $-(CH_2)_{0-2}NR'R''$, группу $-(CH_2)_{0-2}CN$ и группу $-CO-R^a$, где R^a обозначает атом водорода, гидроксигруппу, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1 - C_3 -алкоксигруппу или аминогруппу,

• Q выбран из группы, включающей:

Q_aQ_bQ_c

где

♦ R^4 выбран из группы, включающей линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкильную группу, группу $-CO-R'$, группу $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$; группу $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$, группу $-CO(CH_2)_{1-2}-CF_3$, цианотиазольную группу, моноциклическую 4-6-членную гетероциклильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, и моноциклическую 5-6-членную

гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, где гетероциклическая и гетероарильная группа независимо являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы $-(CH_2)_m-CN$ и C_1-C_2 -гидроксиалкильной группы,

◇ R^5 обозначает группу $-(CH_2)_m-CN$ или группу $-(CH_2)_m-OH$;

◇ G_2 обозначает фенильную группу, пиримидиновую группу или пиридиновую группу, где фенильная, пиримидиновая и пиридиновая группы являются незамещенными или содержат один или более заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, линейную или разветвленную C_1-C_4 -алкильную группу, гидроксигруппу, группу $-CN$,

• R^6 выбран из группы, включающей атом водорода, группу $-(CH_2)_{(1-2)}-CO-O-R''$, линейную или разветвленную $(C_1-C_6-алкокси)(C_1-C_6-алкильную)$ группу и линейную или разветвленную C_1-C_6 -алкильную группу, где указанная линейная или разветвленная C_1-C_6 -алкильная группа является незамещенной или содержит один или более заместителей, выбранных из атома галогена, гидроксигруппы и группы $-NR'R''$,

• R^7 обозначает атом водорода, гидроксигруппу или C_1-C_2 -алкильную группу,

• R' и R'' независимо обозначают атом водорода, линейную или разветвленную C_1-C_3 -алкильную группу, линейную или разветвленную C_1-C_3 -гидроксиалкильную группу, линейную или разветвленную C_1-C_3 -алкоксигруппу,

• R''' обозначает C_1-C_2 -алкильную группу или бензильную группу, и

• m независимо имеет значение, равное от 0 до 3,

где производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина не представляет собой:

• 3-{(3R)-3-[[2-(Диметиламино)этил](5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,

• 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,

- (3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил} оксетан-3-ил)ацетонитрил,
- Этил-(3R)-3-[(5-фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат,
- 5 • 2-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-морфолин-4-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-2-оксоэтанол,
- 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,
- 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[4-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]-
- 10 пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,
- 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(4-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-пиперазин-1-ил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,
- 15 • 3-[(3R)-3-({6-[4-(Гидроксиметил)фенил]-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,
- 3-((3R)-3-{[6-(4-Формилфенил)-5-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[2-фтор-4-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]-
- 20 пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,
- 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(2-фтор-4-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 3-[(3R)-3-({5-Фтор-6-[3-(гидроксиметил)фенил]-2-пиразоло[1,5-а]-
- пиридин-3-илпиримидин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]-3-оксопропаннитрил,
- 25 • 3-((3R)-3-{[5-Фтор-6-(3-формилфенил)-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил]амино} пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,
- 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-{3-гидрокси-4-[(метиламино)метил]фенил}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,
- 30 • 3-{(3R)-3-[(5-Фтор-6-{4-гидрокси-3-[(метиламино)метил]фенил}-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-ил}-3-оксопропаннитрил,

- (R)-3-(3-((5-Фтор-6-(3-гидрокси-4-(гидроксиметил)фенил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил,

- (R)-3-(3-((5-Фтор-6-(4-формил-3-гидроксифенил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил) пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)-3-оксопропаннитрил.

21. Производное 2-(пиразолопиридин-3-ил)пиримидина по п. 20, которое является соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, или сольватом, или N-оксидом, или стереоизомером, или дейтерированным производным, как определено в любом из п.п. 3-13.