

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041819

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.06

(21) Номер заявки
201790995

(22) Дата подачи заявки
2015.11.06

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/076,062

(32) 2014.11.06

(33) US

(43) 2017.10.31

(86) PCT/US2015/059541

(87) WO 2016/073895 2016.05.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БИАЛ - АР ЭНД ДИ
ИНВЕСТМЕНТС, С.А. (PT)

(72) Изобретатель:
Скерлдж Ренато Т., Лэнсбери
Питер Т., Гуд Эндрю С., Бурке Элиз
Мари Жозе (US)

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

(56) WO-A1-2012007375

WANG X. et al.: "Discovery of novel pyrazolo[1,5-a]pyrimidines as potent pan-Pim inhibitors by structure- and property-based drug design", Journal of Medicinal Chemistry, 2013, Vol. 23, pages 3149-31 53, see page 3150, table 1, page 3151, tables 2-4 and page 3152 scheme 2.

WO-A1-2014025651

WO-A1-2014089379

WO-A1-2005058837

WO-A1-2013134079

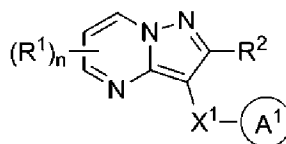
WO-A1-2007108750

WO-A1-2010051549

WO-A1-2012129258

WO-A1-2012078855

(57) Изобретение обеспечивает замещенные пиразоло[1,5-а]пиримидины формулы I, включая конкретные соединения, фармацевтические композиции, обладающие способностью активировать глюкоцеребозидазу (Gcase) и содержащие такие соединения, а также способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Гоше, болезни Паркинсона и болезни телец Леви, у пациента.



(I)

B1

041819

041819 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение предлагает замещенные пиразоло[1,5-а]пиримидины, включая конкретные соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Гоше, болезни Паркинсона и болезни телец Леви, у пациента.

Уровень техники

Болезнь Гоше представляет собой наследственное заболевание, обусловленное дефицитом лизосомального фермента глюкоцереброзидазы. Сообщалось, что частота возникновения болезни Гоше составляет приблизительно 1 на 20000 родившихся живыми детей в расчете на общую численность населения, и она является типичной лизосомальной болезнью накопления. Современные методы лечения пациентов, страдающих этим заболеванием, включают ферментозаместительную терапию, которая обычно требует больших материальных затрат, анальгетики для облегчения боли в костях и медицинские процедуры, такие как переливание крови и тромбоцитарной массы, спленэктомия и замена суставов у пациентов, страдающих эрозией костей. Тем не менее, необходимы новые варианты лечения, характеризующиеся более высокой эффективностью у более широкого круга пациентов и/или снижением побочных эффектов.

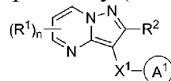
Мутации в гене, кодирующем глюкоцереброзидазу, также являются фактором риска возникновения болезни Паркинсона и болезни диффузных телец Леви. Болезнь Паркинсона представляет собой дегенеративное расстройство центральной нервной системы, связанное с гибелью допаминсодержащих клеток в области среднего мозга. Болезнь Паркинсона поражает миллионы людей, и частота ее возникновения увеличивается с возрастом. Лечение болезни Паркинсона часто включает использование агонистов леводопы и допамина. Однако эти лекарственные средства могут вызывать значительные побочные эффекты, такие как галлюцинации, бессонница, тошнота и запор. Кроме того, у пациентов часто развивается толерантность к этим лекарственным средствам, в результате чего эти лекарственные средства становятся неэффективными при лечении симптомов заболевания, а иногда они также оказывают побочное действие, связанное с двигательным расстройством, называемое дискинезией. Болезнь диффузных телец Леви представляет собой деменцию, которую иногда путают с болезнью Альцгеймера.

В связи с этим существует необходимость в новых терапевтических средствах для лечения болезни Гоше, болезни Паркинсона и связанных с ними медицинских расстройств. Настоящее изобретение направлено на решение этой задачи и обеспечивает другие связанные с этим преимущества.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предлагает замещенные пиразоло[1,5-а]пиримидины, включая конкретные соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Гоше, болезни Паркинсона и болезни телец Леви, у пациента. Далее более подробно описаны различные аспекты и варианты осуществления изобретения.

Соответственно один аспект изобретения обеспечивает фармацевтическую композицию, обладающую способностью активировать глюкоцереброзидазу (Gcase), содержащую соединение формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где:

R^1 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, циклопропил, циано, хлор или фтор;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-(C_{1-4}$ алкилен)-(2-6-членный гетероалкил), циклопропил, циано, хлор, фтор или $-N(H)(R^3)$;

R^3 представляет собой независимо в каждом случае водород или C_{1-4} алкил;

R^4 представляет собой независимо в каждом случае водород, C_{1-4} алкил или $-C(O)R^3$;

X^1 представляет собой одно из следующих:

(a) карбонилсодержащее связующее звено, выбранное из $C(O)N(H)-\psi$ и $-C(O)N(H)$ (C_{1-6} алкилен)- ψ , где ψ представляет собой связь с A^1 , или

(b) аминокислотное связующее звено, выбранное из $-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(H)-\psi$ и $-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(H)-$ (C_{1-4} алкилен)- ψ ;

A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 ;

Y^1 представляет собой независимо в каждом случае один из следующих:

2-8-членный гетероалкил, необязательно замещенный с помощью 6-10-членного арила или 3-10-членного гетероцикла;

3-10-членный гетероцикл, 6-10-членный арил, $-O$ -(3-6-членный гетероцикл), $-O$ -(6-10-членный арил) или $-O$ -(C_{2-6} алкинил); или

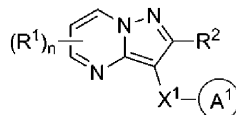
C_{2-6} алкинил, $-C\equiv C$ -(C_{1-6} алкилен)- OR^4 , $-C\equiv C$ -(C_{1-6} алкилен)- $N(R^3)_2$, $-(C_{2-4}$ алкинил)-(5-6-членный

гетероарил) или C₂₋₆ алкенил;

Y² представляет собой независимо в каждом случае, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ гидроксиалкил, гидроксил, C₁₋₆ алкоксил, C₂₋₄ алкинил, циано, азидо, -N(R³)₂, -(C₁₋₆ алкилен)-(5-6-членный гетероцикл), -(C₁₋₆ алкилен)-CO₂R³ или C₁₋₆ галогеналкилзамещенный C₃₋₆ циклоалкил и

n представляет собой 1, 2 или 3.

Другой аспект изобретения обеспечивает соединение формулы IIa:



(IIa)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R¹ и R², каждый, представляет собой независимо в каждом случае водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ алкоксил, -(C₁₋₄ алкилен)-(2-6-членный гетероалкил), циклопропил, циано, хлор или фтор;

R³ представляет собой независимо в каждом случае водород или C₁₋₄ алкил;

X¹ представляет собой одно из следующих:

(a) карбонилсодержащее связующее звено, выбранное из C(O)N(H)-ψ и -C(O)N(H) (C₁₋₆ алкилен)-ψ, где ψ представляет собой связь с A¹; или

(b) аминоксодержащее связующее звено, выбранное из -(C₁₋₄ алкилен)-N(H)-ψ и -(C₁₋₄ алкилен)-N(H)-(C₁₋₄ алкилен)-ψ;

A¹ представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, который замещен (a) 1, 2 или 3 галогенами и (b) 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y²;

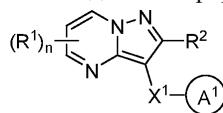
Y² представляет собой независимо в каждом случае, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ гидроксиалкил, гидроксил, C₁₋₆ алкоксил, циано, азидо, -N(R³)₂, -(C₁₋₆ алкилен)-(5-6-членный гетероцикл), -(C₁₋₆ алкилен)-CO₂R³ или C₁₋₆ галогеналкилзамещенный C₃₋₆ циклоалкил и

n представляет собой 1, 2 или 3.

Конкретные пиразоло[1,5-а]пиримидины раскрыты в подробном описании и примерах изобретения.

Еще один аспект изобретения обеспечивает фармацевтическую композицию, обладающую способностью активировать глюкоцереброзидазу (Gcase), содержащую соединение формулы IIa или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Другой аспект изобретения обеспечивает соединение формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R¹ представляет собой независимо в каждом случае C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ алкоксил, циклопропил, циано, хлор или фтор;

R² представляет собой водород, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ алкоксил, -(C₁₋₄ алкилен)-(2-6-членный гетероалкил), циклопропил, циано, хлор, фтор или -N(H)(R³);

R³ представляет собой независимо в каждом случае водород или C₁₋₄ алкил;

X¹ представляет собой одно из следующих:

(a) карбонилсодержащее связующее звено, выбранное из C(O)N(H)-ψ и -C(O)N(H) (C₁₋₆ алкилен)-ψ, где ψ представляет собой связь с A¹, или

(b) аминоксодержащее связующее звено, выбранное из -(C₁₋₄ алкилен)-N(H)-ψ и -(C₁₋₄ алкилен)-N(H)-(C₁₋₄ алкилен)-ψ;

A¹ представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y¹ и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y²;

Y¹ представляет собой -O-(C₁₋₇ алкил);

Y² представляет собой независимо в каждом случае, C₁₋₆ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, галоген, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ гидроксиалкил, гидроксил, C₁₋₆ алкоксил, C₂₋₄ алкинил, циано, азидо, -N(R³)₂, -(C₁₋₆ алкилен)-(5-6-членный гетероцикл), -(C₁₋₆ алкилен)-CO₂R³ или C₁₋₆ галогеналкилзамещенный C₃₋₆ циклоалкил и

n представляет собой 1, 2 или 3.

Другой аспект изобретения обеспечивает способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Гоше, болезни Паркинсона и болезни телец Леви, у пациента. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или формулы IIa или фармацевтической композиции для лечения заболевания, выбранного из группы,

состоящей из болезни Гоше, болезни Паркинсона и болезни телец Леви.

Подробное описание изобретения

Изобретение предлагает замещенные пиразоло[1,5-а]пиримидины, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Гоше, болезни Паркинсона и болезни телец Леви, у пациента. Если не указано иначе, то при применении настоящего изобретения используются традиционные методы органической химии, фармакологии, клеточной биологии и биохимии. Такие методы изложены в публикациях, таких как "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992); "Current protocols in molecular biology" (F.M. Ausubel et al., eds., 1987, и периодические обновления); и "Current protocols in immunology" (J.E. Coligan et al., eds., 1991), содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее. Различные аспекты изобретения изложены далее в разделах; однако, аспекты изобретения, описанные в одном конкретном разделе, не ограничиваются любым конкретным разделом.

I. Определения

Для более полного понимания настоящего изобретения, далее приводятся определения ряда терминов и выражений.

Используемые в изобретении формы единственного числа обозначают "один или более" и включают форму множественного числа, если это только не противоречит контексту.

Используемый в изобретении термин "алкил" относится к насыщенному линейному или разветвленному углеводороду, такому как линейная или разветвленная группа, содержащая 1-12, 1-10 или 1-6 углеродных атомов, называемому в изобретении C₁-C₁₂алкилом, C₁-C₁₀алкилом и C₁-C₆алкилом, соответственно. Примеры алкильных групп включают, но этим не ограничивая, метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил, октил и другие алкилы.

Термин "алкилен" относится к двухвалентному радикалу алкильной группы. Примером алкиленовой группы является CH₂CH₂-.

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, которая замещена по меньшей мере одним галогеном. Например, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃ и другие подобные галогеналкилы.

Используемый в изобретении термин "гетероалкил" относится к "алкильной" группе, в которой, по меньшей мере, один углеродный атом был замещен атомом O или S. Гетероалкил может представлять собой, например, -O-C₁-C₁₀алкильную группу, C₁-C₆алкилен-O-C₁-C₆алкильную группу или C₁-C₆ алкилен-OH группу. В конкретных вариантах осуществления "гетероалкил" может представлять собой 2-8-членный гетероалкил, что означает, что гетероалкил содержит от 2 до 8 атомов, выбранных из группы, содержащей углерод, кислород, азот и серу. В еще одних вариантах осуществления гетероалкил представляет собой 2-6-членную, 4-8-членную или 5-8-членную гетероалкильную группу (которая может содержать, например, 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы кислорода и азота). В конкретных вариантах осуществления гетероалкил представляет собой "алкильную" группу, в которой 1-3 углеродных атомов были замещены атомами кислорода. Один тип гетероалкильной группы представляет собой "алкоксильную" группу.

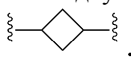
Используемый в изобретении термин "алкенил" относится к ненасыщенному линейному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, такому как линейная или разветвленная группа, содержащая 2-12, 2-10 или 2-6 углеродных атомов, называемому в изобретении C₂-C₁₂алкенилом, C₂-C₁₀алкенилом и C₂-C₆алкенилом соответственно. Примеры алкенильных групп включают винил, аллил, бутенил, пентенил, гексенил, бутаденил, пентаденил, гексаденил, 2-этилгексенил, 2-пропил-2-бутенил, 4-(2-метил-3-бутен)пентенил и другие подобные алкенилы.

Используемый в изобретении термин "алкинил" относится к ненасыщенному линейному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, такому как линейная или разветвленная группа, содержащая 2-12, 2-10 или 2-6 углеродных атомов, называемому в изобретении C₂-C₁₂алкинилом, C₂-C₁₀алкинилом и C₂-C₆алкинилом, соответственно. Примеры алкинильных групп включают этинил, проп-1-ин-1-ил и бут-1-ин-1-ил.

Термин "циклоалкил" относится к одновалентной насыщенной циклической, бициклической или мостиковой циклической (например, адамантил) углеводородной группе, содержащей 3-12, 3-8, 4-8 или 4-6 углеродов, называемой в изобретении, например, "C₄₋₈циклоалкилом", получаемой из циклоалкана. Примеры циклоалкильных групп включают, но этим не ограничивая, циклогексаны, циклопентаны, циклобутаны и циклопропаны. Если не указано иначе, то циклоалкильные группы необязательно замещены в одном или более положениях в кольце с помощью, например, алканоила, алкокси, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, амидо, амидино, amino, арила, арилалкила, азидо, карбамата, карбоната, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, формула, галогена, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила, гидроксила, имино, кетона, нитро, фосфата, фосфоната, фосфината, сульфата, сульфида, сульфонила, сульфонила или тиокарбонила. Циклоалкильные группы могут быть конденсированными с другими циклоалкильными, арильными или гетероциклильными группами. В конкретных

вариантах осуществления циклоалкильная группа не является замещенной, то есть, она является незамещенной.

Термин "циклоалкилен" относится к двухвалентному радикалу циклоалкильной группы. Примером

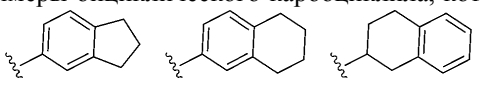
циклоалкиленовой группы является 

Используемый в изобретении термин "циклоалкенил" относится к одновалентной ненасыщенной циклической, бициклической или мостиковой циклической (например, аламантил) углеводородной группе с 3-12, 3-8, 4-8 или 4-6 углеродами, содержащей одну двойную связь углерод-углерод, называемой в изобретении, например, "C₄₋₈циклоалкенилом", полученной из циклоалкана. Примеры циклоалкенильных групп включают, но этим не ограничивая, циклогексены, циклопентены и циклобутены. Если не указано иначе, то циклоалкенильные группы необязательно замещены в одном или более положениях в кольце с помощью, например, алканоила, алкокси, алкила, алкенила, алкинила, амидо, амидино, амина, арила, арилка, азида, карбамата, карбоната, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, формила, галогена, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила, гидроксила, имино, кетона, нитро, фосфата, фосфонато, фосфинато, сульфата, сульфида, сульфонамидо, сульфонила или тиокарбонила. В конкретных вариантах осуществления, циклоалкенильная группа не является замещенной, то есть, она является незамещенной.

Термин "арил" является общепринятым и относится к карбоциклической ароматической группе. Типичные арильные группы включают фенил, нафтил, антраценил и другие подобные группы. Термин "арил" включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более карбоциклических кольца, в которых два или более углеродов являются общими для двух примыкающих колец (кольца являются "конденсированными кольцами"), где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, а, например, другое кольцо (другие кольца) могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, и/или арилами. Если не указано иначе, то ароматическое кольцо может быть замещено в одном или более положениях с помощью, например, галогена, азида, алкила, аралкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гидроксила, алкоксила, амина, нитро, сульфгидрила, имино, амидо, карбоновой кислоты, C(O)алкила, CO₂алкила, карбонила, карбоксила, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, сульфонамида, кетона, альдегида, сложного эфира, гетероциклила, арила или гетероарильных фрагментов, -CF₃, -CN или других подобных заместителей. В конкретных вариантах осуществления, ароматическое кольцо замещено в одном или более положениях кольца с помощью галогена, алкила, гидроксила или алкоксила. В других конкретных вариантах осуществления, ароматическое кольцо не является замещенным, то есть, оно является незамещенным. В конкретных вариантах осуществления, арильная группа представляет собой 6-10-членную кольцевую структуру.

Термин "аралкил" относится к алкильной группе, замещенной с помощью арильной группы.

Термин "бициклический карбоциклил, который является частично ненасыщенным" относится к бициклической карбоциклической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь между кольцевыми атомами, и по меньшей мере одно кольцо в бициклической карбоциклической группе не является ароматическим. Типичные примеры бициклического карбоциклила, который является частично ненасыщенным, включают, например

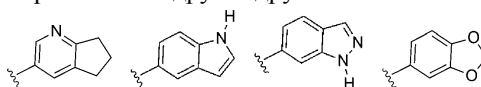


Термины орто, мета и пара являются общепринятыми и относятся к 1,2-, 1,3- и 1,4-дизамещенным бензолам соответственно. Например, названия 1,2-диметилбензол и ортодиметилбензол являются тождественными.

Термины "гетероциклил" и "гетероциклическая группа" являются общепринятыми и относятся к насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим 3-10-членным кольцевым структурам, в качестве варианта, 3-7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают от одного до четырех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. Число кольцевых атомов в гетероциклической группе может быть указано, используя номенклатуру C_x-C_x, где x представляет собой целое число, указывающее число кольцевых атомов. Например, C₃-C₇гетероциклическая группа относится к насыщенной или частично ненасыщенной 3-7-членной кольцевой структуре, содержащей от одного до четырех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. Обозначение "C₃-C₇" указывает, что гетероциклическое кольцо содержит суммарно от 3 до 7 кольцевых атомов, включая любые гетероатомы, которые занимают положение кольцевого атома. Одним примером C₃гетероциклила является азиридилил. Гетероциклилы могут также представлять собой моно-, би-или другие полициклические кольцевые системы, в том числе спироциклическую кольцевую систему, где, по меньшей мере, одно кольцо содержит кольцевую гетероатом. Гетероциклил может быть конденсированным с одним или более арилом, частично ненасыщенными или насыщенными кольцами. Гетероциклические группы включают, например, биотинил, хроменил, дигидрофурил, дигидроиндолил, дигидропиранил, дигидротриенил, дитиазолил, гомопиперидинил, имидазолидинил, изохинолил, изотиазолидинил, изооксазолидинил, морфолинил, оксоланил, оксазолидинил, феноксантенил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пирозолидинил, пиразолинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролидин-2-онил, пирролинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолил, тетрагидропира-

нил, тетрагидрохинолил, тиазолидинил, тиоланил, тиоморфолинил, тиопиранил, ксантенил, лактоны, лактамы, такие как азетидиноны и пирролидиноны, сультамы, сультонны и другие подобные гетероциклические группы. Если не указано иначе, то гетероциклическое кольцо обязательно замещено в одном или более положений с помощью заместителей, таких как алканоил, алкокси, алкил, алкенил, алкинил, амидо, амидино, amino, арил, арилалкил, азидо, карбамат, карбонат, карбокси, циано, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галоген, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксил, имино, кетон, нитро, оксо, фосфат, фосфонато, фосфинато, сульфат, сульфид, сульфонамидо, сульфонил и тиокарбонил. В конкретных вариантах осуществления гетероциклическая группа не является замещенной, то есть она является незамещенной.

Термин "бициклический гетероциклил" относится к гетероциклической группе, которая содержит два кольца, которые являются конденсированными друг с другом. Типичные примеры бициклического

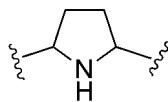


гетероциклила включают, например,

В конкретных вариантах осуществления бициклический гетероциклил представляет собой карбоциклическое кольцо, конденсированное с частично ненасыщенным гетероциклическим кольцом, которые вместе образуют бициклическую кольцевую структуру, имеющую 8-10 кольцевых атомов (например, в которой имеются 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы).

Термин "гетероциклоалкил" является общепринятым и относится к насыщенному гетероциклической группе, определенной выше. В конкретных вариантах осуществления "гетероциклоалкил" представляет собой 3-10-членные кольцевые структуры, в качестве варианта, 3-7-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают от одного до четырех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера.

Термин "гетероциклоалкилен" относится к двухвалентному радикалу гетероциклоалкильной группы. Примером гетероциклоалкиленовой группы является



Гетероциклоалкилен может содержать, например, 3-6 кольцевых атомов (то есть, 3-6-членный гетероциклоалкилен). В конкретных вариантах осуществления, гетероциклоалкилен представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкилен, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы.

Термин "гетероарил" является общепринятым и относится к ароматическим группам, которые включают, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом. В некоторых случаях, гетероарильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатомов. Типичные примеры гетероарильных групп включают пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, пиразолил, пиридинил, пирразинил, пиридазинил и пиримидинил и другие подобные группы. Если не указано иначе, то гетероарильное кольцо может быть замещено в одном или более положения кольца с помощью, например, галогена, азидо, алкила, аралкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гидроксила, алкоксила, amino, нитро, сульфгидрила, имино, амидо, карбоновой кислоты, $-C(O)alkyl$, $-CO_2alkyl$, карбонила, карбоксила, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, сульфонамида, кетона, альдегида, сложного эфира, гетероциклила, арила или гетероарильных фрагментов, $-CF_3$, $-CN$ или других подобных заместителей. Термин "гетероарил" также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух примыкающих колец (кольца являются "конденсированными кольцами"), где, по меньшей мере, одно из колец является, например, гетероароматическим, а другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы и/или арилы. В конкретных вариантах осуществления, гетероарильное кольцо замещено в одном или более положениях кольца с помощью галогена, алкила, гидроксила или алкоксила. В других конкретных вариантах осуществления, гетероарильное кольцо не является замещенным, то есть, оно является незамещенным. В конкретных вариантах осуществления, гетероарильная группа представляет собой 5-10-членную кольцевую структуру, в качестве варианта 5-6-членную кольцевую структуру, чья кольцевая структура включает 1, 2, 3 или 4 гетероатома, такие как азот, кислород и сера.

Термин "гетероаралкил" относится к алкильной группе, замещенной с помощью гетероарильной группы.

Термины "амин" и "амино" являются общепринятыми и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам, например фрагменту, представленному общей формулой $-N(R^{50})(R^{51})$, где

R^{50} и R^{51} , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероциклил, алкенил, арил, аралкил или $(CH_2)_m-R^{61}$ или

R^{50} и R^{51} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре;

R^{61} представляет собой арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл или полицикл и

m представляет собой ноль или целое число в диапазоне от 1 до 8.

В конкретных вариантах осуществления R^{50} и R^{51} , каждый независимо, представляет собой водород, алкил, алкенил или $-(CH_2)_m-R^{61}$.

Термины "алкоксил" или "алкокси" являются общепринятыми и относятся к определенной выше алкильной группе, имеющей присоединенный к ней кислородный радикал. Типичные алкоксильные группы включают метокси, этокси, пропилокси, трет-бутокси и другие подобные группы. "Простой эфир" представляет собой два углеводорода, ковалентно связанных с помощью кислорода. Соответственно такой заместитель алкила приводит к образованию простого эфира алкила, который является или похож на алкоксил, такой как представленный одним из -О-алкил, -О-алкенил, О-алкинил, $-O-(CH_2)_m-R^{61}$, где m и R^{61} описаны выше.

Используемый в изобретении термин "карбамат" относится к радикалу формулы $R_gOC(O)N(R_h)$, $R_gOC(O)N(R_h)R_i$ или $OC(O)NR_hR_i$, где R_g , R_h и R_i представляют собой каждый независимо алкокси, арил, алкил, алкенил, алкинил, амид, amino, арил, арилалкил, карбокси, циано, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галоген, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксил, кетон, нитро, сульфид, сульффонил или сульфонамид. Примеры карбаматов включают арилкарбаматы и гетероарилкарбаматы, где, например, по меньшей мере один из R_g , R_h и R_i представляют собой независимо арил или гетероарил, такой как фенил и пиридинил.

Используемый в изобретении термин "карбонил" относится к радикалу $-C(O)-$.

Используемый в изобретении термин "карбоксамидо" относится к радикалу $-C(O)NRR'$, где R и R' могут быть одинаковыми или различными. R и R' могут представлять собой независимо алкил, арил, арилалкил, циклоалкил, формил, галогеналкил, гетероарил или гетероциклил.

Используемый в изобретении термин "карбокси" относится к радикалу $COOH$ или его соответствующим солям, например $-COONa$ и так далее.

Используемый в изобретении термин "амид" или "амидо" относится к радикалу формулы $R_aC(O)N(R_b)$, $R_aC(O)N(R_b)R_c$, $-C(O)NR_bR_c$ или $-C(O)NH_2$, где R_a , R_b и R_c представляют собой каждый независимо алкокси, алкил, алкенил, алкинил, амид, amino, арил, арилалкил, карбамат, циклоалкил, сложный эфир, простой эфир, формил, галоген, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, водород, гидроксил, кетон или нитро. Амид может быть присоединен к другой группе через углерод, азот, R_b , R_c или R_a . Амид может быть также циклическим, например R_b и R_c , R_a и R_b или R_a и R_c могут быть объединены с образованием 3-12-членного кольца, такого как 3-10-членное кольцо или 5-6-членное кольцо.

Используемый в изобретении термин "амидино" относится к радикалу формулы $C(=NR)NR'R''$, где R , R' и R'' представляют собой каждый независимо алкил, алкенил, алкинил, амид, арил, арилалкил, циано, циклоалкил, галогеналкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксил, кетон или нитро.

Используемый в изобретении термин "алканоил" относится к радикалу $-O-CO-$ алкил.

Термин "оксо" является общепринятым и относится к заместителю $=O$. Например, циклопентан, замещенный с помощью оксогруппы, представляет собой циклопентанон.

Используемый в изобретении термин "сульфонамид" или "сульфонамидо" относится к радикалу, имеющему структуру $-N(R_f)-S(O)_2-R_s-$ или $-S(O)_2-N(R_f)R_s$, где R_f и R_s могут представлять собой, например, водород, алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил. Примеры сульфонамидов включают алкилсульфонамиды (например, где R_s представляет собой алкил), арилсульфонамиды (например, где R_s представляет собой арил), циклоалкилсульфонамиды (например, где R_s представляет собой циклоалкил) и гетероциклилсульфонамиды (например, где R_s представляет собой гетероциклил), и так далее.

Используемый в изобретении термин "сульфонил" относится к радикалу, имеющему структуру R_uSO_2 , где R_u может представлять собой алкил, арил, циклоалкил и гетероциклил, например, алкилсульфонил. Используемый в изобретении термин "алкилсульфонил" относится к алкильной группе, присоединенной к сульфониальной группе.

Символ " \sim " указывает место присоединения.

Соединения по изобретению могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и в силу этого существовать в виде стереоизомеров, таких как геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Используемый в изобретении термин "стереоизомеры" включает в себя все геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Эти соединения могут обозначаться символами "R" или "S", в зависимости от конфигурации заместителей вокруг стереогенного углеродного атома. Настоящее изобретение охватывает различные стереоизомеры этих соединений и их смеси. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Смеси энантиомеров или диастереомеров могут быть помечены условным обозначением "(+)", но для специалиста в этой области является очевидным, что структура может в неявном виде содержать хиральный центр. Следует иметь в виду, что графические изображения химических структур, например общих химических структур, охватывают все стереоизомерные формы указанных соединений, если не указано иначе.

Индивидуальные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению могут быть синтезированы из выпускаемых промышленностью исходных материалов, которые содержат центры асимметрии или стереогенные центры или могут быть получены в форме рацемических смесей и затем разделены методами, хорошо известными обычным специалистам в этой области. Примерами этих методов разделения

являются:

- (1) взаимодействие смеси энантиомеров с хиральным вспомогательным веществом, разделение полученной смеси диастереомеров перекристаллизацией или хроматографией и выделение оптически чистого продукта из вспомогательного вещества,
- (2) образование соли, используя оптически активный разделяющий агент или
- (3) непосредственное разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных хроматографических колонках.

Стереизомерные смеси могут также быть разделены на составляющие их компоненты хорошо известными методами, такими как газовая хроматография на хиральной фазе, высокоэффективная жидкостная хроматография на хиральной фазе, кристаллизация соединения в форме хиральной комплексной соли или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Кроме того, энантиомеры могут быть разделены методами сверхкритической флюидной хроматографии (SFC), описанными в литературе. И более того, стереоизомеры могут быть получены из стереоизомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известными методами асимметрического синтеза.

Соединения по настоящему изобретению могут также существовать в форме геометрических изомеров.

Символ \equiv обозначает связь, которая может быть, как описано в изобретении, одинарной, двойной или тройной. Настоящее изобретение охватывает различные геометрические изомеры и их смеси, возникающие в результате расположения заместителей вокруг двойной связи углерод-углерод или расположения заместителей вокруг карбоциклического кольца. Заместители вокруг двойной связи углерод-углерод обозначают как находящиеся в "Z" или "E" конфигурации, где термины "Z" и "E" используют в соответствии с правилами IUPAC. Если не указано иначе, то структуры с изображением двойной связи охватывают как "E", так и "Z" изомеры.

Заместители вокруг двойной связи углерод-углерод, в качестве варианта, могут обозначаться как "цис" или "транс", где "цис" представляет заместители по одну и ту же сторону двойной связи, а "транс" представляет заместители на противоположных сторонах двойной связи. Расположение заместителей вокруг карбоциклического кольца обозначают как "цис" или "транс". Термин "цис" представляет заместители по одну и ту же сторону относительно плоскости кольца, а термин "транс" представляет заместители по разные стороны относительно плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены как по одну и ту же сторону, так и по разные стороны относительно плоскости кольца, обозначают "цис/транс".

Изобретение также охватывает изотопно меченные соединения по изобретению, которые идентичны соединениям, описанным в изобретении, за исключением того, что один или более атомов в них заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно.

Конкретные изотопно меченные раскрываемые соединения (например, соединения, меченные с помощью ^3H и ^{14}C) применяют при исследовании распределения соединения и/или субстрата в тканях. Меченные тритием (то есть, ^3H) и углеродом-14 (то есть, ^{14}C) соединения являются особенно предпочтительными в силу легкости их получения и обнаружения. Кроме того, замещение на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (то есть, ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью (например, увеличение *in vivo* периода полувыведения или снижение требуемой дозы), и, следовательно, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Изотопно меченные соединения по изобретению могут быть, как правило, получены приведенными ниже методами, которые аналогичны методам, раскрытым, например, в примерах изобретения, путем замены неизотопно меченного реагента на изотопно меченный реагент.

Используемые в изобретении термины "субъект" и "пациент" относятся к живым существам, которые подвергают лечению способами по настоящему изобретению. Такие живые существа представляют собой предпочтительно млекопитающих (например, мышей, обезьян, лошадей, жвачных животных, свиней, собак, кошек и других подобных млекопитающих) и более предпочтительно людей.

Используемый в изобретении термин "эффективное количество" относится к количеству соединения (например, соединения по настоящему изобретению), которое достаточно для достижения положительных или требуемых результатов. Эффективное количество может быть введено в виде одного или более введений, нанесений или доз и предполагается, что оно не ограничивается конкретной лекарственной формой или способом введения. Используемый в изобретении термин "лечение" включает любой эффект, например облегчение, уменьшение, модулирование, улучшение или удаление, который приводит к улучшению состояния, заболевания, нарушения и других подобных болезненных состояний или улучшению их симптомов.

Используемый в изобретении термин "фармацевтическая композиция" относится к комбинации активного лекарственного средства с носителем, инертным или активным, получая композицию, особенно подходящую для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*.

Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любому из стандартных фармацевтических носителей, такому как забуференный фосфатом физиологический раствор, вода, эмульсии (например, такие как эмульсии типа масло/вода или вода/масло) и различные типы смачивающих веществ. Композиции также могут включать стабилизаторы и консерванты. Примеры носителей, стабилизаторов и вспомогательных веществ приведены в монографии Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к любой фармацевтически приемлемой соли (например, соли присоединения кислоты или основания) соединения по настоящему изобретению, которая при введении субъекту способна обеспечивать образование соединения по этому изобретению или его активного метаболита или фрагмента. Для специалистов в этой области является очевидным, что "соли" соединений по настоящему изобретению могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований. Примеры кислот включают, но этим не ограничивая, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-п-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую, бензолсульфоновую кислоту и другие подобные кислоты. Другие кислоты, такие как щавелевая кислота, хотя и не являются сами по себе фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы при получении солей, применяемых в качестве промежуточных соединений при получении соединений по изобретению и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты.

Примеры оснований включают, но этим не ограничивая, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия), гидроксиды щелочно-земельных металлов (например, магния), аммония и соединения формулы NW_4^+ , где W представляет собой C_{1-4} алкил, и другие подобные основания.

Примеры солей включают, но этим не ограничивая, ацетаты, адипаты, альгинаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, флукогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты, метпансульфонаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, оксалаты, пальмоаты, пектинаты, персульфаты, фенилпропионаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, сукцинаты, тартраты, тиоцианаты, тозилаты, ундеканаты и другие подобные соли. Другие примеры солей включают анионы соединений по настоящему изобретению, взаимодействующие с подходящим катионом, таким как Na^+ , NH_4^+ и NW_4^+ (где W представляет собой C_{1-4} алкильную группу), и другие подобные соли.

В случае терапевтического применения предполагается, что соли соединений по настоящему изобретению являются фармацевтически приемлемыми. При этом соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут также находить применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

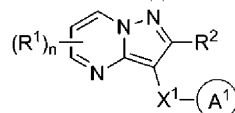
Используемые в изобретении сокращенные наименования включают O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (HATU); диизопропилэтиламин (DIPEA); диметилформамид (DMF); метилхлорид (DCM); третбутоксикарбонил (Boc); тетрагидрофуран (THF); трифторуксусная кислота (TFA); N-метилморфолин (NMM); триэтиламин (TEA); Вое ангидрид $((Boc)_2O)$; диметилсульфоксид (DMSO); диизопропилэтиламин (DIEA); N,N-диметилпиридин-4-амин (DMAP); колоночная флэш-хроматография (FCC) и сверхкритическая флюидная хроматография (SFC).

В описании изобретения, в случаях, когда описываются композиции, имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты или когда описываются способы, имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии, предполагается, что кроме того, существуют композиции по настоящему изобретению, которые в основном состоят или состоят из указанных компонентов, и что существуют способы по настоящему изобретению, которые в основном состоят или состоят из перечисленных стадий обработки.

В общем случае, состав композиций указан в процентах по массе, если не указано иначе. Кроме того, если для переменной не приводится определение, то тогда для этой переменной справедливо приведенное ранее определение.

II. Замещенные пиразоло[1,5-a]пиримидиновые соединения

Один аспект изобретения предлагает замещенные пиразоло[1,5-a]пиримидиновые соединения. Предполагается, что замещенные пиразоло[1,5-a]пиримидины могут применяться в способах и композициях, описанных в изобретении. В конкретных вариантах осуществления замещенные пиразоло[1,5-a]пиримидиновые соединения представляют собой соединения, охватываемое формулой I:



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, циклопропил, циано, хлор или фтор;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-(C_{1-4}$ алкилен)-(2-6-членный гетероалкил), циклопропил, циано, хлор, фтор или $-N(H)(R^3)$;

R^3 представляет собой независимо в каждом случае водород или C_{1-4} алкил;

X^1 представляет собой одно из следующих:

(а) карбонилсодержащее связующее звено, выбранное из $C(O)N(H)-\psi$ и $-C(O)N(H)(C_{1-6}$ алкилен)- ψ , где ψ представляет собой связь с A^1 , или

(б) аминоксодержащее связующее звено, выбранное из $-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(H)-\psi$ и $-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(H)-(C_{1-4}$ алкилен)- ψ ;

A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 ;

Y^1 представляет собой $-O-(C_{1-7}$ алкил);

Y^2 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, гидроксил, C_{1-6} алкоксил, C_{2-4} алкинил, циано, азидо, $-N(R^3)_2$, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-6-членный гетероцикл), $-(C_{1-6}$ алкилен)- CO_2R^3 или C_{1-6} галогеналкилзамещенный C_{3-6} циклоалкил и

n представляет собой 1, 2 или 3.

Определения переменных в приведенной выше формуле I охватывают множество химических групп. Изобретение предусматривает варианты осуществления, в которых, например,

i) определением переменной является одна единственная химическая группа, выбранная из тех химических групп, которые были указаны выше,

ii) определением является набор из двух или более химических групп, выбранная из тех химических групп, которые были указаны выше, и

iii) соединение определяется комбинацией переменных, в которой переменные определены в пункте (i) или (ii), например, такой, в которой R^1 представляет собой C_{1-4} алкил или циклопропил,

X^1 представляет собой $-C(O)N(H)-\psi$ и

A^1 представляет собой фенил, замещенный 4-8-членным гетероалкилом.

Соответственно в конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, циклопропил, циано, хлор или фтор. В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой метил. В конкретных вариантах осуществления группы R^1 расположены в 5 и 7 положениях пиразоло[1,5-a]-пиримидинила.

В конкретных вариантах осуществления n представляет собой 2. В других конкретных вариантах осуществления n представляет собой 1.

В конкретных вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В конкретных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил или галоген. В конкретных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил или галогенметил. В конкретных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил или циклопропил.

В конкретных вариантах осуществления R^3 и R^4 , каждый, представляет собой независимо в каждом случае водород, метил или этил. В конкретных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород.

В конкретных вариантах осуществления X^1 представляет собой $-C(O)N(H)-\psi$.

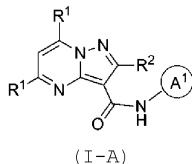
В конкретных вариантах осуществления, в любом случае присутствия, Y^2 представляет собой независимо C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил или гидроксил. В конкретных вариантах осуществления, в любом случае присутствия, Y^2 представляет собой независимо C_{1-3} алкил.

В конкретных вариантах осуществления A^1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный один раз с помощью Y^1 и 0-1 раз с помощью Y^2 . В конкретных вариантах осуществления A^1 представляет собой C_{5-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 .

В конкретных вариантах осуществления Y^1 представляет собой $-O-(C_{1-7}$ алкил).

Приведенное выше описание раскрывает множество вариантов осуществления, относящихся к соединениям формулы I. Изобретение конкретно предлагает все комбинации вариантов осуществления. Например, изобретение предлагает соединение формулы I, где X^1 представляет собой $-C(O)N(H)-\psi$, A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, замещенный 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 , и Y^1 представляет собой $-O-(C_{1-7}$ алкил).

В конкретных вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение формулы I-A



или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой независимо метил, циклопропил или изопропил;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой независимо в каждом случае водород или C_{1-4} алкил;

A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 ;

Y^1 представляет собой -O-(C_{1-7} алкил) и

Y^2 представляет собой независимо в каждом случае, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, гидроксил, C_{1-6} алкоксил, циано, азидо, $-N(R^3)_2$, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-6-членный гетероцикл), $-(C_{1-6}$ алкилен)- CO_2R^3 или C_{1-6} галогеналкилзамещенный C_{3-6} циклоалкил.

Определения переменных в приведенной выше формуле I-A охватывают множество химических групп. Изобретение предусматривает варианты осуществления, в которых, например,

i) определением переменной является одна единственная химическая группа, выбранная из тех химических групп, которые были указаны выше,

ii) определением является набор из двух или более химических групп, выбранная из тех химических групп, которые были указаны выше, и

iii) соединение определяется комбинацией переменных, в которой переменные определены в пункте (i) или (ii).

Соответственно в конкретных вариантах осуществления, в любом случае, Y^2 представляет собой независимо C_{1-3} алкил, галоген или C_{1-3} галогеналкил.

В конкретных вариантах осуществления A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 .

В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой метил. В конкретных вариантах осуществления R^1 дополнительно выбирают из галогена и галогенметила, так что R^1 может представлять собой метил, галоген или галогенметил.

Приведенное выше описание раскрывает множество вариантов осуществления, относящихся к соединениям формулы I-A. Изобретение конкретно предлагает все комбинации вариантов осуществления. Например, изобретение предлагает соединение формулы I-A, где R^1 представляет собой метил и A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, замещенный (a) 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 и (b) C_{4-8} алкоксил.

Определения переменных в приведенной выше формуле I-A охватывают множество химических групп. Изобретение предусматривает варианты осуществления, в которых, например,

i) определением переменной является одна единственная химическая группа, выбранная из тех химических групп, которые были указаны выше,

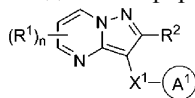
ii) определением является набор из двух или более химических групп, выбранная из тех химических групп, которые были указаны выше, и

iii) соединение определяется комбинацией переменных, в которой переменные определены в пункте (i) или (ii), например, такой где R^1 представляет собой метил и A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, замещенный с помощью C_{4-8} алкоксила.

Соответственно в конкретных вариантах осуществления, в любом случае, Y^2 представляет собой независимо C_{1-3} алкил, галоген или C_{1-3} галогеналкил.

В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой метил.

Другой аспект изобретения предлагает соединение формулы IIa



(IIa)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 и R^2 , каждый, представляет собой независимо в каждом случае водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-(C_{1-4}$ алкилен)-(2-6-членный гетероалкил), циклопропил, циано, хлор или фтор;

R^3 представляет собой независимо в каждом случае водород или C_{1-4} алкил;

X^1 представляет собой одно из следующих:

(a) карбонилсодержащее связующее звено, выбранное из $C(O)N(H)-\psi$ и $-C(O)N(H)(C_{1-6}$ алкилен)- ψ , где ψ представляет собой связь с A^1 ; или

(b) аминоксодержащее связующее звено, выбранное из $-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(H)-\psi$ и $-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(H)-(C_{1-4}$ алкилен)- ψ ;

A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который замещен (a) 1, 2 или 3 галогенами и (b) 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 ;

Y^2 представляет собой независимо в каждом случае, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, гидроксил, C_{1-6} алкоксил, циано, азидо, $-N(R^3)_2$, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-6-членный гетероцикл), $-(C_{1-6}$ алкилен)- CO_2R^3 или C_{1-6} галогеналкилзамещенный C_{3-6} циклоалкил и

n представляет собой 1, 2 или 3.

Определения переменных в приведенной выше формуле IIa охватывают множество химических

групп. Изобретение предусматривает варианты осуществления, в которых, например,

i) определением переменной является одна единственная химическая группа, выбранная из тех химических групп, которые были указаны выше,

ii) определением является набор из двух или более химических групп, выбранных из тех химических групп, которые были указаны выше, и

iii) соединение определяется комбинацией переменных, в которой переменные определены в пункте (i) или (ii), например такой, в которой R^1 представляет собой C_{1-4} алкил или циклопропил, X^1 представляет собой $-C(O)N(H)-\psi$ и A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, замещенный 1, 2 или 3 галогенами.

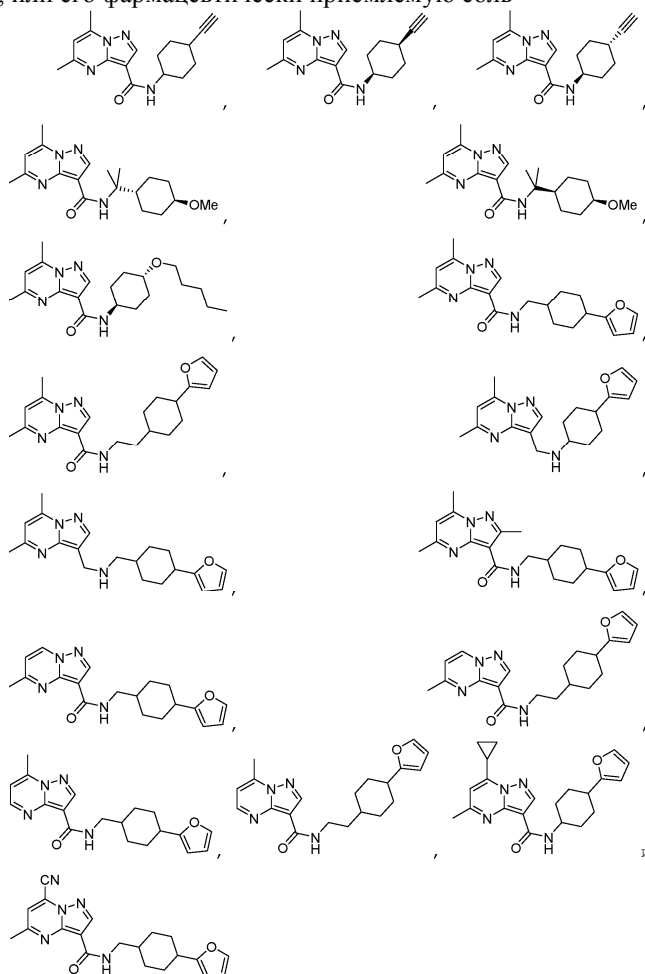
Соответственно в конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, циклопропил, циано, хлор или фтор. В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой метил.

В конкретных вариантах осуществления, n представляет собой 2.

В конкретных вариантах осуществления группы R^1 расположены в 5 и 7 положениях пиазоло[1,5-а]пиримидинила.

В конкретных вариантах осуществления X^1 представляет собой $-C(O)N(H)-\psi$.

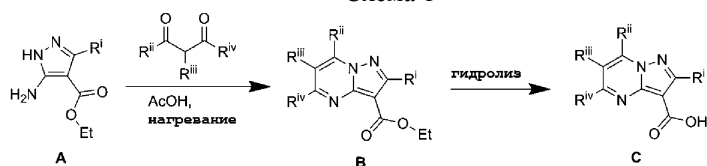
В других конкретных вариантах осуществления соединения представляет собой одно из соединений, приведенных ниже, или его фармацевтически приемлемую соль



Способы получения описанных в изобретении соединений иллюстрируются приведенными ниже схемами синтеза. Эти схемы приводятся с целью иллюстрации изобретения, и их не следует никоим образом рассматривать в качестве ограничения объема и сущности изобретения. Исходные материалы, показанные на схемах, могут быть приобретены у фирм-производителей или могут быть синтезированы в соответствии с методиками, описанными в литературе.

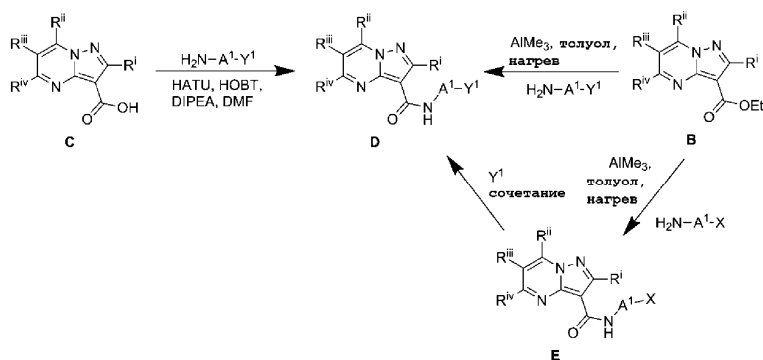
Метод синтеза, проиллюстрированный на схеме 1, демонстрирует пример методики получения соединений замещенного пиазоло[1,5-а]пиримидина. На первой стадии, этил-5-амино-1H-пиазол-4-карбоксилат ($R^i=H$) А подвергают реакции конденсации с пентан-2,4-дионом ($R^{ii}=R^{iv}=Me$; $R^{iii}=H$) в уксусной кислоте при $80^\circ C$ с получением сложного эфира 5,7-диметилпиазоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты В. Гидролиз этилового эфира В в щелочных условиях дает 5,7-диметилпиазоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту С.

Схема 1



Метод синтеза, проиллюстрированный на схеме 2, демонстрирует пример методики получения соединений замещенного пиразоло[1,5-а]пиримидина. На первой стадии может быть проведена реакция сочетания карбоновой кислоты С с различными замещенными ароматическими или гетероароматическими аминами, такими как НАТУ и/или НОВТ, используя стандартные методики проведения сочетания пептидов, в DMF в присутствии DIPEA. В качестве варианта сложный эфир карбоновой кислоты В может быть обработан с помощью AlMe_3 с получением промежуточного соединения амида Вайнреба, реакция которого с амином дает замещенный амид D. В некоторых случаях реакцию проводят в несколько стадий, на которых бром- или йодзамещенный ароматический или гетероароматический амин подвергают реакции сочетания с амидом Вайнреба с получением йод- или бромзамещенного амида E. Бром- или йодсодержащий фрагмент может быть использован для реакции сочетания с различными функциональными группами, используя стандартные методики сочетания, такие как ацетилены, используя сочетание по Соногашира, бориновые кислоты, используя реакцию сочетания Сузуки, и амины, используя сочетание Бухвальда, с получением замещенного амида D.

Схема 2



Предполагается, что методы синтеза на схеме 2 могут быть применены для получения целого ряда карбоксамидных соединений замещенного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющих различные заместители в положениях A^1 и Y^1 . Кроме того, если функциональная группа, которая является частью A^1 и/или Y^1 , не может быть инертной при условиях реакции, описанных на схеме 2, то предполагается, что функциональную группу сначала защищают, используя стандартные химические методы применения защитных групп, и затем после завершения требуемого химического превращения защитную группу удаляют. Дополнительную информацию по поводу использования защитных групп в органическом синтезе можно найти, например, в монографии Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991. В других конкретных вариантах осуществления функциональная группа в заместителе A^1 и Y^1 может быть превращена в другую функциональную группу, используя известные стандартные методики манипуляций с функциональными группами. См., например, руководство "Comprehensive Organic Synthesis" (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992).

III. Применение в терапевтических целях

Изобретение предлагает способ лечения заболеваний, таких как болезнь Гоше, болезнь Паркинсона и болезнь телец Леви, используя замещенный пиразоло[1,5-а]пиримидин, относящиеся к нему соединения и фармацевтические композиции, описанные в изобретении. Способы лечения включают применение описанных в изобретении замещенного пиразоло[1,5-а]пиримидина или относящихся к нему соединений в качестве самостоятельных терапевтических средств и/или в качестве компонента комбинированной терапии с другим терапевтическим средством. Не привлекая в качестве подтверждения какую-либо конкретную теорию, тем не менее, можно утверждать, что описанные в изобретении замещенные пиразоло[1,5-а]пиримидины и относящиеся к ним органические соединения могут активировать глюкоцеребозидазу (Gcase).

Способы лечения заболеваний

Один аспект изобретения предлагает способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Гоше, болезни Паркинсона и болезни телец Леви. Способ включает введение пациенту, если это ему необходимо, терапевтически эффективного количества описанного в изобретении замещенного пиразоло[1,5-а]пиримидина. Соединение может представлять собой соединение формулы I, которое описано выше в разделе II.

В конкретных вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы IIa.

В конкретных вариантах осуществления заболевание представляет собой болезнь Гоше, болезнь

Паркинсона или болезнь телец Леви. В других конкретных вариантах осуществления заболевание представляет собой болезнь Гоше. В конкретных вариантах осуществления заболевание представляет собой болезнь Паркинсона. В конкретных вариантах осуществления заболевание представляет собой болезнь телец Леви.

В конкретных вариантах осуществления заболевание представляет собой тревожное расстройство, такое как паническое расстройство, социальное тревожное расстройство или генерализованное тревожное расстройство.

Эффективность соединений при лечении болезни Гоше, болезни Паркинсона и болезни телец Леви может быть оценена путем испытаний соединений с помощью методов исследования, которые обычно проводят с целью оценки эффективности в отношении этих заболеваний и/или, например, в отношении активации глюкоцереброзидазы (Gcase) и которые описаны ниже в примерах изобретения.

В конкретных вариантах осуществления пациентом является человек.

В конкретных вариантах осуществления соединение представляет собой одно из общих или конкретных соединений, описанных в разделе II, такое как соединения формулы I, соединение, охватываемое одним из дополнительных вариантов осуществления, описывающим определения для конкретных переменных формулы I, соединение формулы I-A или соединение, охватываемое одним из дополнительных вариантов осуществления, описывающим определения для конкретных переменных формулы I-A. В других конкретных вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы Ia или соединение, охватываемое одним из дополнительных вариантов осуществления, описывающим определения для конкретных переменных формулы Ia.

Приведенное выше описание раскрывает множество вариантов осуществления, относящихся к способам лечения различных заболеваний, используя конкретные замещенные пиразоло[1,5-a]пиримидины или относящиеся к ним органические соединения. Изобретение конкретно предлагает все комбинации вариантов осуществления. Например, изобретение предлагает способы лечения болезни Гоше, болезни Паркинсона или болезни телец Леви путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I-A.

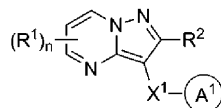
Применение в медицине и получение лекарственного препарата

Другой аспект изобретения относится к описанным в изобретении соединениям и композициям, применяемым при лечении описанного в изобретении заболевания.

IV. Фармацевтические композиции

Изобретение предлагает фармацевтические композиции, включающие описанное в изобретении замещенное пиразоло[1,5-a]пиримидиновое соединение формулы Ia.

В другом аспекте изобретение предлагает фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, циклопропил, циано, хлор или фтор;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-(C_{1-4}$ алкилен)-(2-6-членный гетероалкил), циклопропил, циано, хлор, фтор или $-N(H)(R^3)$;

R^3 представляет собой независимо в каждом случае водород или C_{1-4} алкил;

R^4 представляет собой независимо в каждом случае водород, C_{1-4} алкил или $-C(O)R^3$;

X^1 представляет собой одно из следующих:

(a) карбонилсодержащее связующее звено, выбранное из $C(O)N(H)-\psi$ и $-C(O)N(H)(C_{1-6}$ алкилен)- ψ , где ψ представляет собой связь с A^1 , или

(b) аминоксодержащее связующее звено, выбранное из $-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(H)-\psi$ и $-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(H)-(C_{1-4}$ алкилен)- ψ ;

A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 ;

Y^1 представляет собой независимо в каждом случае один из следующих:

2-8-членный гетероалкил, необязательно замещенный с помощью 6-10-членного арила или 3-10-членного гетероцикла;

3-10-членный гетероцикл, 6-10-членный арил, $-O-(3-6$ -членный гетероцикл), $-O-(6-10$ -членный арил) или $-O-(C_{2-6}$ алкинил) или

C_{2-6} алкинил, $-C\equiv C-(C_{1-6}$ алкилен)- OR^4 , $-C\equiv C-(C_{1-6}$ алкилен)- $N(R^3)_2$, $-(C_{2-4}$ алкинил)- $(5-6$ -членный гетероарил) или C_{2-6} алкенил;

Y^2 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} гало-

геналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, гидроксил, C_{1-6} алкоксил, C_{2-4} алкинил, циано, азидо, $-N(R^3)_2$, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-6-членный гетероцикл), $-(C_{1-6}$ алкилен)- CO_2R^3 или C_{1-6} галогеналкилзамещенный C_{3-6} циклоалкил и

n представляет собой 1, 2 или 3.

В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где R^1 представляет собой метил. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где n представляет собой 2. В других конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где группы R^1 расположены в 5 и 7 положениях пиразоло[1,5-a]пиримидинила. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где R^2 представляет собой водород. В других конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где R^3 и R^4 каждый представляет собой независимо в каждом случае водород, метил или этил. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где X^1 представляет собой $-C(O)N(H)-\psi$. В других конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где в любом случае Y^2 представляет собой независимо C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил или гидроксил. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где в любом случае Y^2 представляет собой независимо C_{1-3} алкил. В других конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где Y^1 представляет собой 2-8-членный гетероалкил.

В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где Y^1 представляет собой $-O-(C_{1-7}$ алкил). В более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где Y^1 представляет собой $-O$ -бутил, $-O$ -пентил или $-O$ -гексил.

В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где A^1 представляет собой C_{5-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 . В более конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы I, где A^1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный один раз с помощью Y^1 и 0-1 раз с помощью Y^2 .

В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции предпочтительно включают терапевтически эффективное количество одного или более из описанных выше замещенных пиразоло[1,5-a]пиримидинов, смешанных вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (добавками) и/или разбавителями. Как описано более подробно ниже, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены конкретно для введения в твердой или жидкой форме, в том числе в форме, предназначенной для следующих способов введения:

(1) перорального введения, например жидкие препараты (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки (например, таблетки, предназначенные для буккального, сублингвального и/или системного введения), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык;

(2) парентерального введения, например путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции, например стерильного раствора или суспензии или состава с замедленным высвобождением;

(3) местного применения, например в форме крема, мази или пластыря с контролируемым высвобождением или спрея, наносимых на кожу;

(4) интравагинального или интравектального введения, например в форме суппозитория, крема или пени;

(5) сублингвального введения;

(6) окулярного введения;

(7) трансдермального введения или

(8) назального введения.

Используемая в изобретении фраза "терапевтически эффективное количество" означает, что количество соединения, материала или композиции, включающей соединение по настоящему изобретению, является эффективным для достижения некоторого требуемого терапевтического эффекта, по меньшей мере, в субпопуляции клеток у животного при приемлемом соотношении риска к ожидаемой пользе, применяемом для любого терапевтического лечения.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в изобретении для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые по результатам тщательной медицинской оценки разрешены к применению при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, в соответствии с приемлемым соотношением риска к ожидаемой пользе.

В композициях могут также присутствовать смачивающие вещества, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие вещества, разрыхлители, вещества для образования покрытий, подсластители, вещества, корректирующие вкус и запах, и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают:

(1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и другие подобные водорастворимые антиоксиданты;

(2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропиленгалат, альфа-токоферол и другие подобные маслорастворимые антиоксиданты и

(3) вещества, образующие хелаты с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и другие подобные хелатообразующие вещества.

Лекарственные формы по настоящему изобретению включают те лекарственные формы, которые подходят для перорального, назального, местного (в том числе буккального и сублингвального), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Удобно, когда лекарственные формы могут представлять собой лекарственную форму с однократной дозировкой и они могут быть получены любыми хорошо известными в фармацевтике способами. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения лекарственной формы с разовой дозой, может изменяться в зависимости от пациента, подвергаемого лечению, конкретного способа введения.

Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения лекарственной формы с разовой дозой, будет обычно составлять такое количество соединения, которое обеспечивает достижение терапевтического эффекта. Обычно, в расчете на сто процентов, эта величина будет составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 99% активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 70%, наиболее предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 30%.

В конкретном варианте осуществления лекарственная форма по настоящему изобретению включает вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из циклодекстринов, целлюлоз, липосом, мицеллообразующих веществ, например желчных кислот, и полимерных носителей, например полиэфиров и полиангидридов, и соединение по настоящему изобретению. В конкретных вариантах осуществления упомянутая выше лекарственная форма несет в себе перорально биодоступное соединение по настоящему изобретению.

Методы получения этих лекарственных форм или композиций включают стадию смешения соединения по настоящему изобретению с носителем и, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Обычно лекарственные формы готовят путем равномерного и тщательного смешения соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или с теми и другими, а затем, при необходимости, формования продукта.

Лекарственные формы по изобретению для перорального введения могут представлять собой капсулы, крахмальные капсулы, пилюли, таблетки, таблетки для рассасывания (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагакантовой камеди), порошки, гранулы, или раствор или суспензию в водной или неводной жидкости, или жидкую эмульсию типа "масло в воде" или "вода в масле", или эликсир или сироп, или пастилки (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или жидкость для полоскания рта и другие подобные формы, каждая из которых содержит заранее определенное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Соединение по настоящему изобретению может быть также введено в форме болюса, электуария или пасты.

В твердых лекарственных формах по изобретению для перорального введения (капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах, таблетках для рассасывания и других подобных формах) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или с любым из приведенных ниже веществ:

(1) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота;

(2) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь;

(3) увлажнителями, такими как глицерин;

(4) дезинтегрирующими средствами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия;

(5) замедлителями растворения, такими как парафин;

(6) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония и поверхностно-активные вещества, такие как полоксамер и лаурилсульфат натрия;

(7) смачивающими веществами, такими как, например, цетиловый спирт, глицеролмоностеарат и неионогенные поверхностно-активные вещества;

(8) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина;

(9) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, стеарат цинка, стеарат натрия, стеариновая кислота и их смеси;

(10) окрашивающими веществами и

(11) веществами с контролируемым высвобождением, такими как кросповидон или этилцеллюлоза.

В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также включать буферные вещества. Твердые композиции аналогичного типа также могут применяться в качестве наполнителей в желатиновых капсулах с мягкой и жесткой оболочкой с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и другие подобные вещества.

Таблетки могут быть изготовлены путем прессования или формования, необязательно, вместе с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, дезинтегрирующего вещества (например, натрия крахмалгликолята или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного вещества или диспергирующего средства. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем, на подходящей установке.

На таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций по настоящему изобретению, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть необязательно нанесены насечки или покрытия и оболочки, такие как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в технологии приготовления лекарственных средств. Они также могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, используя, например, в различных пропорциях гидроксипропилметилцеллюлозу для обеспечения желаемого профиля высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть приготовлены для обеспечения быстрого высвобождения, например, методом лиофилизации. Они могут быть подвергнуты стерилизации путем, например, фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих реагентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также необязательно содержать затемняющие вещества и могут являться композицией, которая высвобождает активный ингредиент (активные ингредиенты) только или преимущественно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленно. Примеры капсулирующих составов, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может также находиться в микроинкапсулированной форме, если это необходимо, вместе с одним или более из описанных выше вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения соединений по изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента, жидкие лекарственные формы могут содержать обычно используемые в фармацевтике инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры сорбита и жирных кислот и их смеси.

Помимо инертных разбавителей пероральные композиции могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие средства, эмульгаторы и суспендирующие средства, подсластители, вещества, корректирующее вкус и запах, окрашивающие вещества, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии помимо активных соединений могут содержать суспендирующие вещества, например этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбитол и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакантовую камедь и их смеси.

Лекарственные формы фармацевтических композиций по изобретению для ректального или вагинального введения могут быть представлены в форме суппозитория, который может быть приготовлен путем смешивания одного или нескольких соединений по изобретению с одним или несколькими подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, который будет расплавляться в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождать активное соединение.

Лекарственные формы по настоящему изобретению, которые применяют для вагинального введения, включают также пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или аэрозольные формы, содержащие такие носители, которые в фармацевтике считаются приемлемыми.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по этому изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и лекарственные формы для ингаляции. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые

могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать помимо активного соединения по настоящему изобретению вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакантовую камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать помимо активного соединения по настоящему изобретению вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглеродороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри обладают дополнительным преимуществом, обусловленным тем, что они обеспечивают контролируемую доставку соединения по настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Для увеличения поступления соединения через кожу могут быть также использованы усилители абсорбции. Скорость такого поступления может регулироваться либо использованием контролирующей скорости мембраны, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические лекарственные формы, глазные мази, порошки, растворы и другие подобные формы также считаются входящими в объем настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, применяемые для парентерального введения, включают одно или более соединений по изобретению в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед использованием, которые могут содержать сахара, спирты, антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают композицию изотоничной с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие вещества или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и другие подобные полиолы) и подходящие их смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Соответствующую текучесть можно обеспечивать, например, путем использования материалов для образования покрытий, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов на указанные соединения может быть обеспечено за счет включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и других подобных средств. Может быть также желательным введение в композиции изотонических веществ, таких как сахара, хлорид натрия и другие подобные вещества. Кроме того, может быть обеспечена пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы путем введения веществ, замедляющих абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для пролонгирования действия лекарственного средства желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства в месте подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто за счет использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего низкую растворимость в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве варианта замедленная абсорбция парентерально вводимой лекарственной формы осуществляется путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде.

Инъекционные депо-формы приготавливают путем формирования микрокапсульных матриц соединений по изобретению в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают полиортоэфиры и полиангидриды. Инъекционные депо-формы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Когда соединения по настоящему изобретению вводят людям и животным в форме лекарственных препаратов, эти соединения могут быть введены в чистом виде или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99% (более предпочтительно от 10 до 30%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Лекарственные препараты по настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, местно или ректально. Разумеется, что их вводят в формах, подходящих для каждого способа введения. Например, их вводят в форме таблеток или капсул, путем инъекции, ингаляции, в форме глаз-

ной примочки, мази, суппозитория и в других подобных формах, путем инъекции, инфузии или ингаляции, местно в форме лосьона или мази и ректально в форме суппозитория. Предпочтительным является пероральное введение.

Используемые в изобретении фразы "парентеральное введение" и "вводимые парентерально" обозначают способы введения, отличные от энтерального и местного введения и которые обычно осуществляют путем инъекции и включают, без ограничения, внутривенные, внутримышечные, интраартериальные, интратекальные, интракапсулярные, интраорбитальные, интракардиальные, интрадермальные, интраперитонеальные, транстрахеальные, подкожные, внутрικοжные, внутрисуставные, подкапсулярные, субарахноидальные, интраспинальные и интрастернальные инъекции и инфузии.

Используемые в изобретении фразы "системное введение", "вводимые системно", "периферическое введение" и "вводимые периферически" обозначают введение соединения, лекарственного средства или другого материала, исключая непосредственное введение в центральную нервную систему, таким образом, что лекарственное средство поступает в систему пациента и, в результате, подвергается метаболизму и другим подобным процессам, как это происходит, например, при подкожном введении.

Эти соединения могут быть введены людям и другим животным с целью лечения любым подходящим способом, в том числе перорально, назально, например путем распыления, ректально, интравагинально, парентерально, внутримышечно и местно, в форме порошков, мазей или капель, в том числе буккально и сублингвально.

Независимо от выбранного способа введения из соединений по настоящему изобретению, которые могут быть использованы в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтических композиций по настоящему изобретению приготавливают фармацевтически приемлемые лекарственные формы с помощью традиционных методов, известных специалистам в этой области.

Фактические уровни дозы активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут изменяться с целью получения количества активного ингредиента, которое является эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения без токсического воздействия на пациента.

Выборный уровень дозы будет зависеть от целого ряда факторов, в том числе активности используемого конкретного соединения по настоящему изобретению или его сложного эфира, соли или амида, способа введения, времени введения, скорости экскреции или метаболизма используемого конкретного соединения, скорости и степени абсорбции, продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в комбинации с конкретным используемым соединением, возраста, пола, веса, состояние, общего состояния здоровья пациента, которого подвергают лечению, перенесенных им ранее заболеваний, и других подобных факторов, хорошо известных в медицине.

Врач или ветеринар обычной квалификации может легко определить и предписать эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар могут сначала использовать дозы соединений по изобретению, применяемых в фармацевтической композиции, которые являются ниже требуемых для достижения желаемого терапевтического эффекта, и затем постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут требуемый эффект.

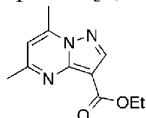
Обычно, подходящей суточной дозой соединения по изобретению будет такое количество соединения, которое представляет собой самую низкую дозу, являющуюся эффективной для достижения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от описанных выше факторов. Предпочтительно, чтобы соединения вводили от приблизительно 0,01 до приблизительно 200 мг/кг, более предпочтительно, от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/кг, еще более предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 50 мг/кг. Когда описанные в изобретении соединения вводят совместно с другим средством (например, в качестве сенсibiliзирующих средств), эффективное количество может составлять меньшую величину, чем в случае, когда средство используется отдельно.

При необходимости, эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно через соответствующие интервалы в течение дня, необязательно, в виде лекарственной формы с однократной дозировкой. Предпочтительной дозировкой является одно введение в сутки.

Примеры

Описанное в общих чертах изобретение может быть более легко понято при ознакомлении с приведенными далее примерами, которые включены в изобретение только с целью иллюстрации некоторых аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения, и они никоим образом не ограничивают изобретения.

Пример 1. Получение этил-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]-пиримидин-3-карбоксилата (1)

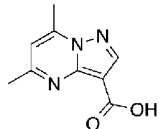


Смесь этил-3-амино-1H-пиразол-4-карбоксилата (2,0 г, 12,9 ммоль) и пентан-2,4-диона (1,46 мл, 14,0 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакцион-

ную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , затем экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли под вакуумом с получением названного соединения 1 (2,2 г, 78%) в виде желтовато-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,27 (кв, $J=7,07$ Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,30 (т, $J=7,07$ Гц, 3H). ES-MS m/z 220,10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

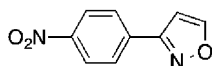
Пример 2. Получение 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (2)



К раствору соединения 1 (2,2 г, 10,0 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли NaOH (5,67 мл, 7,2 М раствор) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и нейтрализовывали 2М раствором HCl . Из раствора осаждалось твердое вещество, которое фильтровали и промывали водой, эфиром и сушили под вакуумом с получением названного соединения 2 в виде белого твердого вещества (1,3 г, 68%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,53 (с, 3H). ES-MS m/z 192,00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

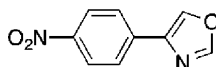
Пример 3. Получение 4-(изоксазол-3-ил)анилина (3)



К раствору 3-(4-нитрофенил)изоксазола (500 мг, 2,63 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли 10% Pd/C (70 мг, 10 мас.%) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением названного соединения 3 в виде коричневого вязкого масла (550 мг, 93%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (д, $J=1,35$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,53$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=1,35$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=8,53$ Гц, 2H), 5,53 (с, 2H).

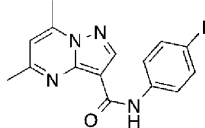
Пример 4. Получение 4-(оксазол-4-ил)анилина (4)



К раствору 4-(4-нитрофенил)оксазола (500 мг, 2,60 ммоль) в $\text{MeOH}:\text{THF}$ (3:3 мл) добавляли 10% Pd/C (50 мг, 10 мас.%) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом FCC (элюент, 30% этилацетат в гексане) с получением названного соединения 4 в виде светло-коричневой вязкой жидкости (260 мг, 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27-8,34 (м, 2H), 7,40-7,46 (м, 2H), 6,56-6,62 (м, 2H), 5,23 (с, 2H). ES-MS m/z 160,95 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

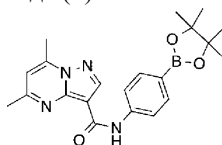
Пример 5. Получение N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло-[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (5)



В раствор 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (1,5 г, 7,84 ммоль) в DMF (7,5 мл) добавляли NATU (4,4 г, 11,7 ммоль), DIPEA (4,2 мл, 23,5 ммоль) и 4-йоданилин (2,06 г, 9,4 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (1 мл), осажденное твердое вещество фильтровали и сушили с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле с размером частиц 100-200 меш (элюент, 3-5% метанол в DCM) с получением названного соединения 5 в виде белого твердого вещества (1,7 г, 56%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,14 (уш.с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,38$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,38$ Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,71 (с, 3H).

Пример 6. Получение 5,7-диметил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (6)



В раствор N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида 5 (1 г, 2,5 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли биспинаколатодибор (1,3 г, 5,1 ммоль), ацетат калия (736 мг, 7,5 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·DCM (204 мг, 0,25 ммоль) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали путем растирания в смеси 10% этанол: н-гексан с получением названного соединения 6 в виде коричневого твердого вещества (800 мг, 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,20 (уш.с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,13 Гц, 2H), 7,76 (д, J=8,13 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,26 (с, 12H).

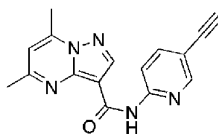
Пример 7. Общая методика А (реакция амидирования)

Смесь 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (150 мг, 0,78 ммоль), DIPEA (0,408 мл, 2,35 ммоль) и HATU (300 мг, 0,78 ммоль) растворяли в DMF (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли соответствующий амин (0,78 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали. Остаток дополнительно промывали водой (3×20 мл) и перекристаллизовывали в эфире с получением белого твердого соединения.

Пример 8. Общая методика В (реакция амидирования)

К перемешиваемому раствору амина (1,1 экв.) в толуоле (8 мл) добавляли AlMe₃ (2 М раствор, 4 экв.) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К этой реакционной смеси добавляли этил 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат 1 (1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч или до полного расходования исходного материала. Реакцию останавливали с помощью HCl (1М, 0,5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом FCC (элюент, 2% MeOH в DCM) и затем растирали с эфиром с получением требуемого соединения в виде твердого вещества.

Пример 9. Получение 5,7-диметил-N-(5-этинилпиридин-2-ил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

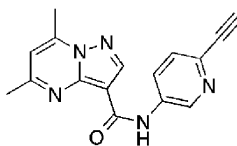


Используя общую методику В, получали названное соединение в виде белого твердого вещества (20%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,69 (уш.с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,47 (д, J=1,82 Гц, 1H), 8,41 (д, J=8,63 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,63, 1,82 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,16 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,76 (с, 3H).

ES-MS m/z 292,15 (M+H)⁺. Чистота по методу ВЭЖХ 99,8%.

Пример 10. Получение 5,7-диметил-N-(6-этинилпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида



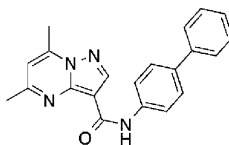
Используя общую методику В, получали названное соединение в виде белого твердого вещества (50%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,37 (с, 1H), 8,89 (д, J=2,13 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,27 (дд, J=8,31, 2,77 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,40 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,72 (с, 3H).

ES-MS m/z 292,15 (M+H)⁺.

ВЭЖХ: 98,3%.

Пример 11. Получение N-([1,1'-бифенил]-4-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида



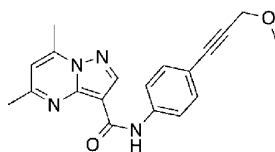
Используя общую методику А, получали названное соединение в виде белого твердого вещества (29 мг, 11%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,20 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,76 Гц, 2H), 7,61 (д, J=8,34 Гц, 4 H), 7,44 (т, J=7,71 Гц, 2H), 7,30-7,35 (м, 1H), 6,71-6,81 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,72 (с, 3H).

ES-MS m/z 343,25 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 98,4%.

Пример 12. Получение N-(4-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)фенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

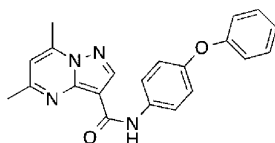


Используя общую методику А, получали названное соединение в виде белого твердого вещества (39 мг, 15%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,22 (уш.с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,61$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,61$ Гц, 2H), 6,71-6,82 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,71 (с, 3H). ES-MS m/z 335,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 95,1%.

Пример 13. Получение 5,7-диметил-N-(4-феноксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида



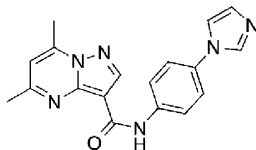
Используя общую методику А, получали названное соединение в виде желтовато-белого твердого вещества (90 мг, 32%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,10 (уш.с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,76$ Гц, 2H), 7,30-7,38 (м, 2H), 6,96-7,13 (м, 5H), 6,76 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,70 (с, 3H).

ES-MS m/z 359,20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 98,3%.

Пример 14. Получение 5,7-диметил-N-(4-(1H-Имидазол-1-ил)-фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

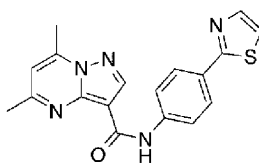


Используя общую методику А, получали названное соединение в виде желтовато-белого твердого вещества (151 мг, 58%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,27 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,80 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,39 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=4,26$ Гц, 2H), 6,79 (с, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,74 (с, 3H).

ES-MS m/z 333,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Чистота по методу ВЭЖХ 99,9%.

Пример 15. Получение 5,7-диметил-N-(4-(тиазол-2-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

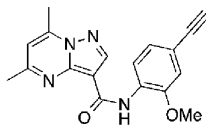


Используя общую методику А, получали названное соединение в виде желтовато-белого твердого вещества (90 мг, 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,29 (уш.с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,97 (д, $J=8,61$ Гц, 2H), 7,81-7,89 (м, 3H), 7,29 (д, $J=2,87$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,74 (с, 3H). ES-MS m/z 350,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 98,3%.

Пример 16. Получение 5,7-диметил-N-(4-этинил-2-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

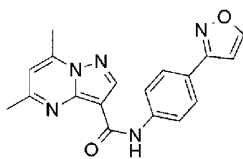


Используя общую методику В, получали названное соединение в виде белого твердого вещества (9%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,73 (уш.с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,64 (д, $J=8,00$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,63$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,05 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,73 (с, 3H). ES-MS m/z 321,10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 98,9%.

Пример 17. Получение 5,7-диметил-N-(4-(изоксазол-3-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксиамида



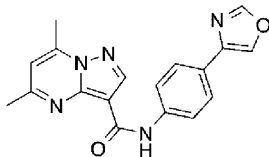
Используя общую методику В, получали названное соединение в виде белого твердого вещества (27%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,31 (уш.с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,75-7,99 (м, 4H), 6,79 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,74 (с, 3H).

ES-MS m/z 334,10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 96,1%.

Пример 18. Получение 5,7-диметил-N-(4-(оксазол-4-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксиамида

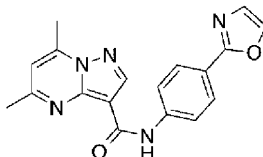


Используя общую методику В, получали названное соединение в виде белого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,22 (уш.с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,81-7,86 (м, 2H), 7,75-7,79 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,74 (с, 3H).

ES-MS m/z 334,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Чистота по методу ВЭЖХ 99,6%.

Пример 19. Получение 5,7-диметил-N-(4-(оксазол-2-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксиамида

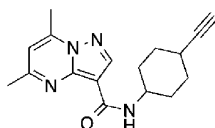


Используя общую методику В, получали названное соединение в виде белого твердого вещества (10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,32 (уш.с, 1H) 8,71 (с, 1H), 8,06 (д, $J=8,62$ Гц, 2H), 7,88 (д, $J=8,62$ Гц, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,74 (с, 3H). ES-MS m/z 334,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 97,9%.

Пример 20. Получение N-(4-этинилциклогексил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксиамида



В раствор 4-((третбутоксикарбонил)амино)циклогексан-1-карбоновой кислоты (1 г, 4,11 ммоль) и гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (602 мг, 6,17 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли EDCI (955 мг, 6,16 ммоль) и HOBT (277 мг, 2,05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом FCC (элюент, 20-25% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил(4-(метокси(метил)карбамоил)циклогексил)карбамата в виде бесцветной жидкости (133 мг, 68%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,81 (уш.с, 1H), 3,75-3,85 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 2,69-2,81 (м, 1H), 1,85 (д, $J=10,80$ Гц, 2H), 1,59-1,74 (м, 6H), 1,45 (с, 9H).

ES-MS m/z 287,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

В раствор трет-бутил(4-(метокси(метил)карбамоил)циклогексил)карбамата (1,2 г, 4,19 ммоль) в THF (30 мл) добавляли порциями при -70°C алюмогидрид лития (ЛАН) (1,75 г, 4,60 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором NaOH и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали методом FCC (элюент, 15-20% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил(4-

формилциклогексил)карбамата (647 мг, 68%) в виде желтого густого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

В раствор диметил(2-оксопропил)фосфоната (219 мг, 1,32 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли 4-метилбензол-сульфонилазид (260 мг, 1,32 ммоль) и K_2CO_3 (485 мг, 3,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. К полученному раствору добавляли трет-бутил(4-формилциклогексил)карбамат (200 мг, 0,88 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали методом FCC (элюент, 15-20% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил(4-этинилциклогексил)карбамата в виде бесцветного масла (133 мг, 68%).

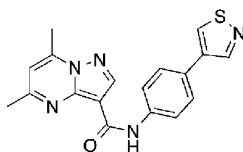
В раствор трет-бутил(4-этинилциклогексил)карбамата (250 мг, 1,12 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (0,25 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали путем растирания с н-пентаном с получением 4-этинилциклогексан-1-амина в виде желтого масла (120 мг, 87%).

Раствор 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (120 мг, 0,62 ммоль), HOBT (125 мг, 0,93 ммоль), EDCI (144 мг, 0,93 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли 4-этинилциклогексан-1-амин (92 мг, 0,75 ммоль) и перемешивали в течение еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали методом FCC (элюент, 2-4% метанол в DCM) с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (120 мг, 65%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 (с, 1H), 8,04 (д, $J=5,73$ Гц, 1H), 6,70 (уш.с, 1H), 4,06-4,16 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,67 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,29-2,41 (м, 1H), 2,16 (д, $J=10,58$ Гц, 2H), 2,12-1,84 (м, 2H), 1,34-1,43 (м, 2H), 1,22-1,31 (м, 2H). ES-MS m/z 297,25 ($M+H$)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 99,9%.

Пример 21. Получение N-(4-(изотиазол-4-ил)фенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

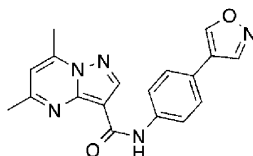


В раствор 5,7-диметил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид 6 (286 мг, 0,73 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 4-бромизотиазол (100 мг, 0,60 ммоль), ацетат калия (179 мг, 1,8 ммоль) и аддукт $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (49 мг, 0,06 ммоль) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом FCC (элюент, 3-5% метанол в DCM) с получением названного соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (50 мг, 23%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,24 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,57$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J=8,57$ Гц, 2H), 6,78 (с, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,74 (с, 3H). ES-MS m/z 350,20 ($M+H$)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 99,1%.

Пример 22. Получение N-(4-(изоксазол-4-ил)фенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

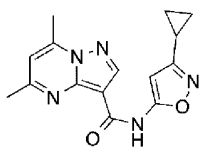


Раствор N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид 5 (350 мг, 0,89 ммоль), изоксазол-4-илбориновой кислоты (164 мг, 1,33 ммоль), KF (155 мг, 2,67 ммоль) в DMF дегазировали с помощью аргона в течение 30 мин. К полученному раствору добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (73 мг, 0,08 ммоль) и раствор дегазировали в течение еще 10 мин в герметизированной пробирке и нагревали до 50°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и перемешивали в течение 15 мин. Осаждавшееся твердое вещество фильтровали и сушили с получением неочищенного соединения, которое очищали методом FCC (элюент, 2-4% метанол в DCM) с получением названного соединения в виде светло-серого твердого вещества (45 мг, 15%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,23 (уш.с, 1H), 8,68 (д, $J=16,76$ Гц, 2H), 8,56 (с, 1H), 7,83 (д, $J=8,38$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J=7,94$ Гц, 2H), 6,78 (с, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,73 (с, 3H). ES-MS m/z 334,20 ($M+H$)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 98,3%.

Пример 23. Получение N-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



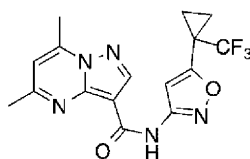
К раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (200 мг, 1,04 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (2,6 мл, 30,1 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорида 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонила в виде коричневого твердого вещества (210 мг, 95%), который непосредственно использовали на следующей стадии.

К раствору 3-циклопропилизоксазол-5-амина (136 мг, 1,09 ммоль) и DIPEA (0,87 мл, 4,90 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли раствор хлорида 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонила 2 (210 мг, 0,95 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка YMC triart; размеры 20 ×250 мм×5 мкм; метод: подвижная фаза А - 5 мМ формиат аммония в воде+0,1% аммиак, подвижная фаза В - ацетонитрил+0,1% аммиак; градиент от 10% В до 50% В) с получением названного соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (10 мг, 3%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,05-0,98 (м, 2H), 0,84-0,76 (м, 2H). ES-MS m/z 298,30 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 94,3%.

Пример 24. Получение 5,7-диметил-N-(5-(1-(трифторметил)циклопропил)изоксазол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

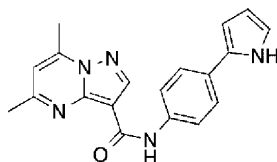


Раствор 5-(1-(трифторметил)циклопропил)изоксазол-3-амина (241 мг, 1,25 ммоль) и DIPEA (0,91 мл, 5,20 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли к раствору хлорида 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонила (210 мг, 0,95 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали методом FCC (элюент, 15-20% этилацетат в гексане) с получением названного соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (180 мг, 47%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,63 (уш.с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,51 (д, J=3,6 Гц, 2H), 1,47 (д, J=3,6 Гц, 2H). ES-MS m/z 365,95 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 99,2%.

Пример 25. Получение N-(4-(1H-пиррол-2-ил)фенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

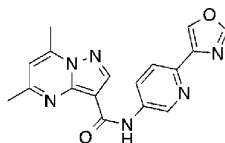


В раствор N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид 5 (100 мг, 0,25 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли (1-(третбутоксикарбонил)-1H-пиррол-2-ил)бориновую кислоту (64 мг, 0,31 ммоль), K₂CO₃ (105 мг, 0,76 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (29 мг, 0,025 ммоль) и смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин и нагревали до 100°C в течение 30 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат промывали ледяной водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали методом FCC (элюент, 5-10% метанол в DCM) с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (50 мг, 59%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,22 (уш.с, 1H), 10,16 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 6,84-6,80 (м, 1H), 6,47-6,44 (м, 1H), 6,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,72 (с, 3H). ES-MS m/z 332,20 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 98,1%.

Пример 26. Получение 5,7-диметил-N-(6-(оксазол-4-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

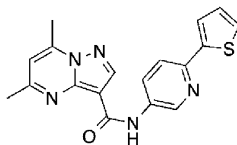


В раствор 5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты **1** (53 мг, 0,27 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C добавляли HATU (153 мг, 0,40 ммоль), DIPEA (0,14 мл, 0,81 ммоль) и 6-(оксазол-4-ил)пиридин-3-амин (45 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом FCC (элюент, 1-3% метанола в DCM) с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (18 мг, 19%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,36 (уш.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,46 (д, J=7,94 Гц, 1H), 8,33 (уш.с, 1H), 7,92-7,99 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,74 (с, 3H). ES-MS m/z 335,35 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 98,5%.

Пример 27. Получение 5,7-диметил-N-(6-(тиофен-2-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид



Раствор 5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты **1** (500 мг, 2,63 ммоль), HATU (1,5 г, 3,94 ммоль), DIPEA (1,2 мл, 7,89 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли 6-бромпиридин-3-амин (542 мг, 3,15 ммоль) и перемешивали в течение еще 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали методом FCC (элюент, 1-3% метанола в DCM) с получением N-(6-бромпиридин-3-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (510 мг, 56%).

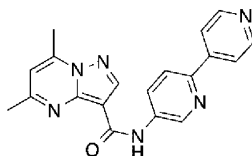
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,24 (уш.с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,54 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=6 Гц, 11,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,71 (с, 3H). ES-MS m/z 346, 00 (M+H)⁺.

В раствор N-(6-бромпиридин-3-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид (150 мг, 0,43 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(тиофен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (136 мг, 0,65 ммоль), K₂CO₃ (178 мг, 1,29 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (49 мг, 0,042 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин и нагревали до 100°C в течение 30 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат промывали ледяной водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали путем растирания с метанолом с получением названного соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (30 мг, 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,28 (уш.с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,04 (т, J=4,3 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,65 (с, 3H). ES-MS m/z 350,30 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 99,5%.

Пример 28. Получение N-([2,4'-бипиридин]-5-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

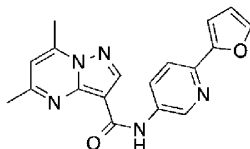


В раствор N-(6-бромпиридин-3-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид (95 мг, 0,27 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли пиридин-4-илбориновую кислоту (40 мг, 0,32 ммоль), K₂CO₃ (111 мг, 0,80 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (31 мг, 0,02 ммоль), и раствор дегазировали аргоном в течение 30 мин и нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат промывали ледяной водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали путем растирания с метанолом с получением названного соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (30 мг, 32%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,41 (с, 1H), 8,79 (д, $J=2,69$ Гц, 1H), 8,61-8,68 (м, 3H), 8,56 (дд, $J=2,47$, 8,75 Гц, 1H), 7,94 (д, $J=6,28$ Гц, 2H), 7,82 (д, $J=8,53$ Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,69 (с, 3H). ES-MS m/z 345,35 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 96,9%.

Пример 29. Получение N-(6-(фуран-2-ил)пиридин-3-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

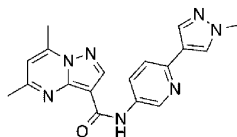


В раствор N-(6-бромпиридин-3-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (150 мг, 0,43 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли фуран-2-илбориновую кислоту (77 мг, 0,65 ммоль), K_2CO_3 (178 мг, 1,29 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (49 мг, 0,042 ммоль) и смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин и нагревали до 100°C в течение 30 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат промывали ледяной водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали путем растирания с метанолом с получением названного соединения в виде коричневого твердого вещества (40 мг, 28%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,41 (с, 1H), 8,79 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,56 (дд, $J=2,5$, 8,8 Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,82 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,52 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,69 (с, 3H). ES-MS m/z 345,35 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 96,9%.

Пример 30. Получение 5,7-диметил-N-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

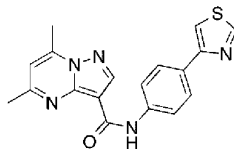


В раствор N-(6-бромпиридин-3-ил)-5,7-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (95 мг, 0,27 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (66 мг, 0,32 ммоль), K_2CO_3 (111 мг, 0,80 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин и нагревали до 100°C в течение 30 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат промывали ледяной водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали растиранием с метанолом с получением названного соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (35 мг, 36%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,23 (с, 1H), 8,64-8,59 (м, 2H), 8,41 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,99 (уш.с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,45 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,66 (с, 3H). ES-MS m/z 348,40 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 97,9%.

Пример 31. Получение 5,7-диметил-N-(4-(тиазол-4-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

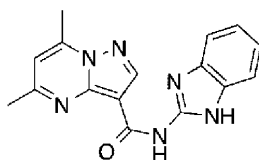


В раствор N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид 5 (250 мг, 0,64 ммоль) и тиазол-4-илбориновой кислоты 2 (124 мг, 0,96 ммоль) в диоксане (10 мл) в герметизированной пробирке добавляли раствор $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$ (126 мг, 1,28 ммоль) в воде (0,5 мл) и смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин. В полученный раствор добавляли аддукт $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (52 мг, 0,06 ммоль) и нагревали до 90°C при перемешивании в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали избытком DCM. Объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали методом FCC (элюент, 1-2% метанола в DCM) с получением названного соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (45 мг, 20%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,07 (с, 1H), 7,29 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,64 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,58 (с, 3H). ES-MS m/z 321,15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 98,9%.

Пример 32. Получение N-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

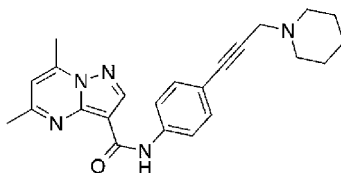


В раствор 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (100 мг, 0,52 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли HATU (296 мг, 0,78 ммоль), DIPEA (0,13 мл, 0,78 ммоль) и 1H-бензо[d]имидазол-2-амин (83 мг, 0,62 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом FCC (элюент, 1-3% метанола в DCM) с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (20 мг, 13%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,18 (уш.с, 1H), 11,09 (уш.с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,66 (д, J=7,50 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,50 Гц, 1H), 7,15-7,24 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,77 (с, 3H). ES-MS m/z 307,15 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 95,0%.

Пример 33. Получение N-(4-(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида



Раствор N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]-пиримидин-3-карбоксамида 5 (200 мг, 0,51 ммоль), проп-2-ин-1-ола (0,04 мл, 0,61 ммоль), CuI (10 мг, 0,05 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (58 мг, 0,005 ммоль) в пиперидине (3 мл) нагревали в герметизированной пробирке при 45°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали методом FCC (элюент, 0-3% метанола в DCM) с получением N-(4-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)фенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]-пиримидин-3-карбоксамида в виде желтовато-белого твердого вещества (60 мг, 37%).

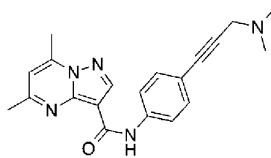
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,24 (уш.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,67 (дд, J=7,61, 11,58 Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,48 (д, J=5,73 Гц, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 2,85-2,71 (м, 2H), 2,61 (с, 1H). ES-MS m/z 321,10 (M+H)⁺.

В раствор N-(4-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)фенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида (120 мг, 0,37 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли пиперидин (0,04 мл, 0,44 ммоль), PPh₃ (146 мг, 0,55 ммоль) и DIAD (112 мг, 0,55 ммоль) и смесь нагревали до 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение очищали методом FCC (элюент, 0-3% метанола в DCM) с получением желтовато-белого твердого вещества (22 мг, 15%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,13 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,70 (с, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,61-2,51 (м, 4H), 1,69-1,59 (м, 6H). ES-MS m/z 388,35 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 95,4%.

Пример 34. Получение N-(4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)фенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида



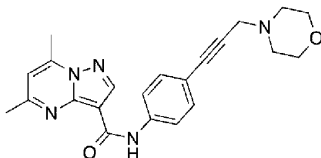
Раствор N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида 5 (100 мг, 0,25 ммоль), 3-бромпроп-1-ина (91 мг, 0,76 ммоль), CuI (5 мг, 0,02 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (10 мг, 0,01 ммоль) в 2M растворе N,N-диметиламина в THF (5 мл) нагревали в герметизированной пробирке при 60°C в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали методом FCC (элюент, 0-3% метанол в DCM) с получением названного соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (56 мг, 63%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,28 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,76 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,21 (с, 1H), 3,46 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,26 (с, 6H). ES-MS m/z 389,35 (M+CH₃CN)⁺ ад-

дукт.

Чистота по методу ВЭЖХ 98,8%.

Пример 35. Получение 5,7-диметил-N-(4-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

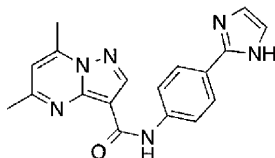


Раствор N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид 5 (300 мг, 0,76 ммоль), 3-бромпроп-1-ина (0,21 мл, 2,29 ммоль), CuI (29 мг, 0,15 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (54 мг, 0,07 ммоль) в 2М растворе морфолина в THF (10 мл) нагревали в герметизированной пробирке при 60°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали методом FCC (элюент, 0-3% метанол в DCM) с получением названного соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (60 мг, 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,21 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 3,85-3,68 (м, 4H), 3,52 (с, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,69-2,53 (м, 4H). ES-MS m/z 390,35 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 99,9%.

Пример 36. Получение N-(4-(1H-имидазол-2-ил)фенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

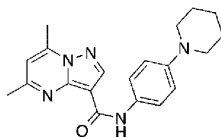


В раствор 5,7-диметил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид 6 (440 мг, 1,12 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 2-бром-1H-имидазол (150 мг, 1,02 ммоль), карбонат калия (422 мг, 3,06 ммоль) и смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. К полученному раствору добавляли Pd(PPh₃)₄ (117 мг, 0,10 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение еще 10 мин и нагревали при 100°C в течение 15 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом FCC (элюент, 1-3% метанола в DCM) с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (40 мг, 12%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,48 (уш.с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,87 Гц, 2H), 7,82 (д, J=8,87 Гц, 2H), 7,07-7,24 (м, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,73 (с, 3H). ES-MS m/z 333,35 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 98,3%.

Пример 37. Получение 5,7-диметил-N-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

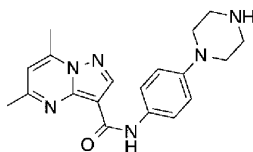


В раствор N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид 5 (200 мг, 0,51 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли пиперидин (0,06 мл, 0,61 ммоль), бис(добензилиденацетон)палладий(0) (2 мг, 0,002 ммоль), и смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин. Добавляли DavePhos (2 мг, 0,005 ммоль) и KO^tBu (114 мг, 1,02 ммоль) и смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный фильтрат was промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали методом FCC (элюент, 1-2% метанола в DCM) с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (160 мг, 47%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,11-3,06 (м, 4H), 2,76 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,63 (д, J=4,9 Гц, 4H), 1,53 (д, J=5,3 Гц, 2H). ES-MS m/z 350,25 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 96,7%.

Пример 38. Получение 5,7-диметил-N-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

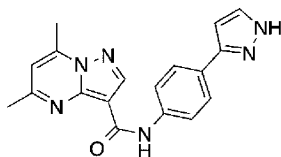


В раствор N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды 5 (500 мг, 1,27 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (283 мг, 1,53 ммоль), Pd(dba)₂ (3,5 мг, 0,006 ммоль) и дегазировали аргоном в течение 30 мин. К полученному раствору добавляли t-BuOK (286 мг, 2,55 ммоль) и DavePhos (5 мг, 0,01 ммоль), и смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое затем очищали методом FCC (элюент, 1-3% метанола в DCM) и растирали с метанолом с получением трет-бутил-4-(4-(5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)фенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтовато-белого твердого вещества (380 мг, 36%). ES-MS m/z 451,40 (M+H)⁺.

В раствор трет-бутил-4-(4-(5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 0,62 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TFA (1,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое затем очищали методом FCC (элюент, 1-3% метанола в DCM) и растирали с метанолом с получением названного соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (58 мг, 16%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (уш.с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,20 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,96 (д, J=6,96 Гц, 2H), 3,10-2,97 (м, 4H), 2,76 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,33-1,23 (м, 4H), 0,87 (уш.с, 1H). ES-MS m/z 351,25 (M+H)⁺. Чистота по методу ВЭЖХ 97,7%.

Пример 39. Получение N-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды

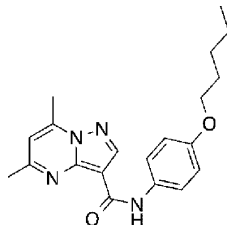


В раствор 5,7-диметил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды 6 (320 мг, 0,80 ммоль) в смеси пропанол/вода (4:1 мл) добавляли 5-бром-1H-пиразол (100 мг, 0,60 ммоль), Ce₂CO₃ (585 мг, 1,80 ммоль), и смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. К полученному раствору добавляли PdCl₂(dppf) (49 мг, 0,60 ммоль), и полученный раствор дегазировали в течение еще 10 мин и затем нагревали при 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое затем очищали методом FCC (элюент, 1-3% метанола в DCM) и растирали с метанолом с получением названного соединения в виде коричневого твердого вещества (25 мг, 11%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,81 (уш.с, 1H), 10,24 (уш.с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,43-7,89 (м, 6H), 7,21 (с, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,73 (с, 3H). ES-MS m/z 333,25 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 92,4%.

Пример 40. Получение 5,7-диметил-N-(4-(пентилокси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды



В раствор 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (300 мг, 1,56 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли NATU (894 мг, 2,35 ммоль), DIPEA (0,82 мл, 4,70 ммоль) и 4-аминофенол (205 мг, 1,88 ммоль). Затем, реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (2 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом FCC (элюент, 5% метанол в DCM) с получением N-(4-гидроксифенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамиды в виде желтовато-белого твердого вещества (284

мг, 64%).

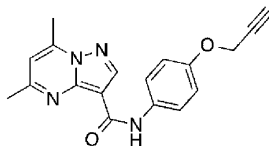
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,92 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,51 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,77 (д, J=7,9 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,68 (с, 3H). ES-MS m/z 283,15 (M+H)⁺.

В раствор N-(4-гидроксифенил)-5,7-диметилпиразоло-[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (140 мг, 0,49 ммоль) в DMF добавляли K₂CO₃ (102 мг, 0,74 ммоль) и бромпентан (0,1 мл, 0,74 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка YMC triart; размеры 20×250 мм×5 мкм); метод: подвижная фаза А - 5 мМ формиата аммония в воде+0,1% аммиака, подвижная фаза В - ацетонитрил+0, 1% аммиака; градиент: от 10% В до 50% В) с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (50 мг, 29%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,01 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,95 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,77-1,66 (м, 2H), 1,46-1,31 (м, 4H), 0,90 (т, J=7,1 Гц, 3H). ES-MS m/z 353,30 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 99,8%.

Пример 41. Получение 5,7-диметил-N-(4-(проп-2-ин-1-ил-окси)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

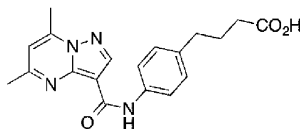


В раствор N-(4-гидроксифенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (50 мг, 0,17 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли карбонат калия (36 мг, 0,26 ммоль) и 80% пропаргилбромид (0,04 мл, 0,26 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (2 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое затем очищали by PREP HPLC (колонка YMC triart; размеры 20×250 мм×5 мкм; метод: подвижная фаза А - 5 мМ формиата аммония в воде+0,1% аммиака, подвижная фаза В - ацетонитрил+0, 1% аммиака; градиент: от 10% В до 50% В) с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (34 мг, 61%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,05 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,56 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,70 (с, 3H). ES-MS m/z 321,20 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 99,7%.

Пример 42. Получение 4-(4-(5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)фенил)бутановой кислоты



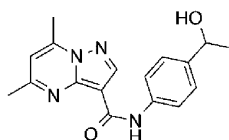
В раствор 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (200 мг, 1,04 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли EDC·HCl (240 мг, 1,25 ммоль), НОВТ (170 мг, 1,25 ммоль), триэтиламин (0,43 мл, 3,14 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К полученному раствору добавляли метил-4-(4-аминофенил)бутаноат (240 мг, 1,25 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл) и перемешивали в течение еще 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой, затем н-гексаном и сушили с получением соответствующего эфира в виде светло-коричневого твердого вещества (240 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ES-MS m/z 367,40 (M+H)⁺.

К раствору эфира в MeOH:THF (8 мл; 1:1) добавляли раствор LiOH (46 мг, 1,09 ммоль) в воде (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом досуха, и остаток разбавляли водой и подкисляли (pH=1) 2N раствором HCl. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали, промывали водой, затем н-гексаном и сушили с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (160 мг, 43% за 2 стадии).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,06 (уш.с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,61 (с, 2H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,22-7,17 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,58 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,22 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,85-1,74 (м, 2H). ES-MS m/z 353,40 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 99,3%.

Пример 43. Получение N-(4-(1-гидроксиэтил)фенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

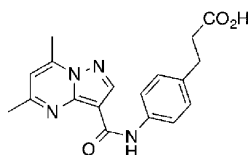


В раствор 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (100 мг, 0,52 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли EDCI (122 мг, 0,78 ммоль), НОВТ (36 мг, 0,26 ммоль) и триэтиламин (0,1 мл, 0,78 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. К полученному раствору добавляли 1-(4-аминофенил)этан-1-ол (86 мг, 0,63 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое затем очищали методом препаративной ТСХ с получением названного соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (49 мг, 30%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,12 (уш.с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,50 Гц, 2H), 7,34 (д, J=7,94 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 5,11 (уш.с, 1H), 4,69-4,72 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,17 Гц, 3H). ES-MS m/z 310,3 (M+H) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 99,2%.

Пример 44. Получение 3-(4-(5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)фенил)пропановой кислоты



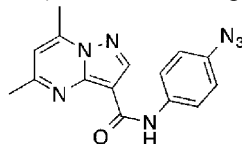
В раствор 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (250 мг, 1,31 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли EDC·HCl (304 мг, 1,96 ммоль), НОВТ (299 мг, 1,96 ммоль), NEt₃ (0,54 мл, 3,93 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К полученному раствору добавляли метил-3-(4-аминофенил)пропаноат (259 мг, 1,44 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл) и перемешивали в течение еще 30 мин. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой, затем н-гексаном и сушили с получением метил-3-(4-(5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)фенил)пропаноата в виде светло-коричневого твердого вещества (350 мг, 76%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,10 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,33 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,33 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,96 (т, J=7,67 Гц, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,62-2,68 (м, 2H). ES-MS m/z 353,25 (M+H) $^+$.

В раствор метил-3-(4-(5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидо)фенил)пропаноата в THF:H₂O (10:10 мл) добавляли раствор LiOH (51 мг, 2,13 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли водой и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой, затем н-гексаном и сушили с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (170 мг, 71%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,11 (уш.с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,33 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,33 Гц, 2H), 7,19 (с, 1H), 2,78-2,83 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,53-2,57 (м, 2H). ES-MS m/z 339,20 (M+H) $^+$. Чистота по методу ВЭЖХ 99,5%.

Пример 45. Получение N-(4-азидофенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

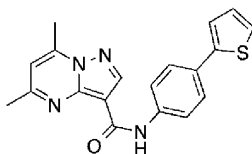


Раствор N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид 5 (50 мг, 0,13 ммоль), CuI (2 мг, 0,01 ммоль), NaN₃ (17 мг, 0,26 ммоль) и аскорбата натрия (2 мг, 0,01 ммоль) в EtOH:H₂O (2 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин. Добавляли N,N-диметилэтилендиамин (0,002 мл, 0,02 ммоль) и смесь нагревали до 100°C в течение 50 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое затем очищали методом SFC (колонка: силикагель с 2-этилпиридином; размеры: 30×250 мм, размер частиц 5 мкм; метод: подвижная фаза А - CO₂, подвижная фаза В - 5 мМ формиата аммония в MeOH; градиент: от 10% сорастовителя до 50% максимум) с получением названного соединения в виде коричневого твердого вещества (24 мг, 62%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,08 (уш.с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,96 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,70 (с, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,65 (с, 3H). ES-MS m/z 308,05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 95,9%.

Пример 46. Получение 5,7-диметил-N-(4-(тиофен-2-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

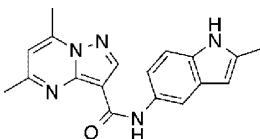


В раствор N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид 5 (100 мг, 0,25 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(тиофен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (64 мг, 0,31 ммоль), K_2CO_3 (105 мг, 0,76 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 мг, 0,025 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин и нагревали до 100°C в течение 30 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат промывали ледяной водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое затем очищали методом FCC (элюент, 5-10% метанола в DCM) с получением названного соединения в виде коричневого твердого вещества (40 мг, 45%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,13 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,70 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=3,6, 5,0$ Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,65 (с, 3H). ES-MS m/z 349,10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ 98,9%.

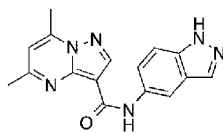
Пример 47. Получение 5,7-диметил-N-(2-метил-1H-индол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (50 мг, 0,26 ммоль), NATU (148 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (0,09 мл, 0,52 ммоль) в 1 мл DMF добавляли 2-метил-1H-индол-5-амин (45 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до завершения реакции. Полученный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ ($\text{MeCN}/10$ mM NH_4HCO_3) с получением названного соединения в виде желтого твердого вещества (13,1 мг, 15,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,87 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,25 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 7,19 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). ES-MS m/z : 320 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Чистота методом LC-MS (214 нм): > 99%; $t_R=1,71$ мин.

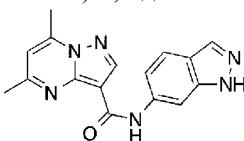
Пример 48. Получение N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (50 мг, 0,26 ммоль), NATU (57 мг, 0,39 ммоль) в DMF/NMM (1 мл/0,1 мл) добавляли 1H-индазол-5-амин (42 мг, 0,314 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем реакционную смесь гасили водой (2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой (1 мл), DCM (2 мл), Et_2O (2 мл) и сушили с получением названного соединения (20 мг, 25,0%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 13,03 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,07 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,19 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,72 (с, 3H). ES-MS m/z : 307,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Чистота методом LC-MS (254 нм): > 98%; $t_R=1,54$ мин.

Пример 49. Получение N-(1H-индазол-6-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

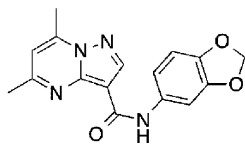


К перемешиваемому раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (70 мг, 0,37 ммоль), NATU (209 мг, 0,55 ммоль) и DIPEA (0,13 мл, 0,74 ммоль) в 1 мл DMF добавляли 1H-индазол-6-амин (59 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 16 ч до завершения реакции. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали H₂O, DCM и диэтиловым эфиром с получением названного соединения (51 мг, 63,7%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,96 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,72 (с, 3H). ES-MS m/z: 307,1 [M+H]⁺. Чистота методом LC-MS (214 нм): >97%; t_R=1,45 мин.

Пример 50. Получение N-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

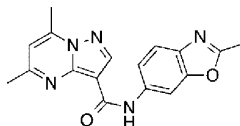


К перемешиваемому раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (50 мг, 0,26 ммоль), HATU (148 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (0,09 мл, 0,52 ммоль) в 1 мл DMF добавляли 2H-1,3-бензодиоксол-5-амин (42 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN/NH₄HCO₃) с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (16,8 мг, 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,07 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,51(д, J=2,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=2,4 Гц, J=1,6 Гц, 1H), 6,92 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,70 (с, 3H). ES-MS m/z: 311,0 [M+H]⁺.

Чистота методом LC-MS (214 нм): > 99%; t_R=1,72 мин.

Пример 51. Получение N-(2-метил-1,3-бензодиоксол-6-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

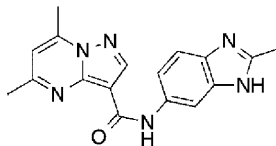


К перемешиваемому раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (50 мг, 0,262 ммоль), 2-метил-1,3-бензодиазол-6-амин (47 мг, 0,314 ммоль) и HATU (149 мг, 0,393 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,524 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до завершения реакции. Суспензию разбавляли с помощью H₂O (3 мл), и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали минимальным количеством DCM и Et₂O и сушили под вакуумом с получением названного соединения (60 мг, 71%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,36 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,60 (с, 3H). ES-MS m/z: 322,0 [M+H]⁺.

Чистота методом LC-MS (254 нм): >99%; t_R=1,74 мин.

Пример 52. Получение 5,7-диметил-N-(2-метил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

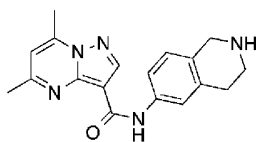


К перемешиваемому раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (50 мг, 0,262 ммоль), 2-метил-1H-1,3-бензодиазол-6-амин (57 мг, 0,314 ммоль) и HATU (149 мг, 0,393 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,786 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до завершения реакции. Суспензию разбавляли с помощью H₂O (3 мл) и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали минимальным количеством DCM и Et₂O, и очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN/10 mM NH₄HCO₃) с получением названного соединения (28 мг, 33%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,16 (с, 1H), 10,18 (д, J=31,2 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,09 (д, J=53,2 Гц, 1H), 7,49-7,16 (м, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,49 (с, 3H). ES-MS m/z: 321,1 [M+H]⁺.

Чистота методом LC-MS (254 нм): 99%; t_R=1,46 мин.

Пример 53. Получение 5,7-диметил-N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



К смеси 6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (200 мг, 0,772 ммоль) и ТЕА (156 мг, 1,544 ммоль) в 6 мл диоксана и 1 мл H₂O добавляли Вос₂O (168 мг, 0,772 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Mg₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (220 мг, 100%), который непосредственно использовали на следующей стадии. ES-MS m/z: 223 (M-55)⁺. Чистота методом LC-MS (254 нм): > 98%; t_R=2,00 мин.

К суспензии трет-бутил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (220 мг, 0,772 ммоль) и NH₄Cl (330 мг, 6,176 ммоль) в 6 мл EtOH и 4 мл H₂O добавляли порциями порошок Fe (173 мг, 3,088 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали этанолом. Оранжевый раствор концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN/10 mM NH₄HCO₃) с получением трет-бутил-6-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата в виде масла (150 мг, 78% за 2 стадии).

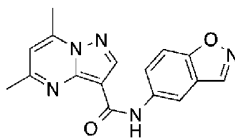
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,45 (с, 2H), 3,60-3,58 (м, 4H), 2,73 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,48 (с, 9H).

К перемешиваемому раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (65 мг, 0,340 ммоль), трет-бутил-6-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (84 мг, 0,340 ммоль) и НАТУ (155 мг, 0,408 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,12 мл, 0,680 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до завершения реакции. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN/10 mM NH₄HCO₃) с получением вос-защищенного промежуточного соединения названного соединения (64 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. ES-MS m/z: 422,0 [M+H]⁺. Чистота методом LC-MS (254 нм): 96%; t_R=1,93 мин. Это вос-защищенное производное названного соединения превращали в названное соединение, используя приведенную ниже методику.

К вос-защищенному производному названного соединения (64 мг, 0,152 ммоль), полученному с помощью приведенной выше методики, добавляли при 0°C TFA (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли с помощью DCM и подщелачивали до pH ~8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученную смесь разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который затем очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN/10 mM NH₄HCO₃) с получением названного соединения (24 мг, 51%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,04 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,46-8,44 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 2,94 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,70-2,69 (м, 5H). ES-MS m/z: 322,0 [M+H]⁺. Чистота методом LC-MS (254 нм): 99%; t_R=1,51 мин.

Пример 54. Получение N-(1,2-бензоксазол-5-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида



К охлажденному льдом перемешиваемому раствору SnCl₄ (1,828 г, 7,02 ммоль) в 12M HCl (0,5 мл) добавляли одной порцией 5-нитро-1,2-бензоксазол (140 мг, 0,86 ммоль) при 0°C. Через 5 мин добавляли по каплям раствор SnCl₂·2H₂O (792 мг, 3,51 ммоль) в 12M HCl (0,5 мл) при 0°C, затем добавляли еще 1,0 мл 12M HCl.

Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и экстрагировали с помощью Et₂O. Водный слой подщелачивали до pH ~8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и сушили под вакуумом с получением 1,2-бензоксазол-5-амин в виде бесцветного твердого вещества (110 мг, 95%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,0 Гц, 1H) ES-MS m/z: 135,1 [M+H]⁺.

Чистота методом LC-MS (214 нм): 90%; t_R=1,32 мин.

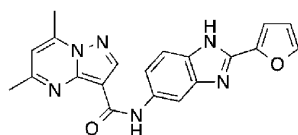
К раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (100 мг, 0,524 ммоль) и НАТУ (259 мг, 0,681 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (136 мг, 1,048 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до завершения реакции. Суспензию разбавляли

с помощью H₂O (3 мл), и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали минимальным количеством DCM и Et₂O, и сушили под вакуумом с получением эфира соединения (105 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. ES-MS m/z: 310,0 [M+H]⁺. Чистота методом LC-MS (254 нм): 88%; t_R=1,61 мин. Эфир соединения использовали на следующей стадии. К суспензии эфира соединения с предыдущей стадии (105 мг, 0,340 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли раствор 1,2-бензоксазол-5-амина (46 мг, 0,340 ммоль) в DMF (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до завершения реакции и гасили путем добавления TFA (5 капель). Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, суспендировали в DCM, подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH ~8. Водный слой экстрагировали с помощью DCM, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN/H₂O) с получением названного соединения (40 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,31 (с, 1H), 8,72-8,71 (м, 2H), 8,45 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=9,2 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,74 (с, 3H). ES-MS m/z: 308,0 [M+H]⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ (214 нм): 98%; t_R=9,36 мин.

Пример 55. Получение N-[2-(фуран-2-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-ил]-5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид



Смесь 4-нитробензол-1,2-диамина (1,53 г, 10 ммоль), фуран-2-карбальдегида (1,22 г, 13,0 ммоль), п-бензохинона (1,19 г, 11 ммоль) и 2-пропанола (15 мл) в герметизированной пробирке кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, фильтровали и сушили под вакуумом с получением 2-(фуран-2-ил)-5-нитро-1H-1,3-бензодиазола в виде желтого твердого вещества (1,2 г, 52%). LC-MS m/z: 234 (M+H)⁺. Чистота методом LC-MS (214 нм): >90%.

Суспензию 2-(фуран-2-ил)-5-нитро-1H-1,3-бензодиазола (1,2 г, 5,15 ммоль) и 10% Pd/C (120 мг) в EtOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (MeOH/DCM=1/10) с получением 2-(фуран-2-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (870 мг, 83%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (с, 1H), 7,85 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,67 (м, 2H), 6,53 (кв, J=2,0 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H). LC-MS m/z: 204 (M+H)⁺.

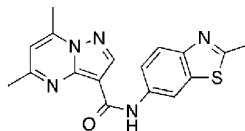
Чистота методом LC-MS (214 нм): > 95%.

К перемешиваемому раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (50 мг, 0,262 ммоль), 2-(фуран-2-ил)-1H-1,3-бензодиазол-5-амина (57 мг, 0,314 ммоль) и HATU (149 мг, 0,393 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,786 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до завершения реакции. Суспензию разбавляли с помощью H₂O (3 мл), и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали минимальным количеством DCM и Et₂O и сушили под вакуумом с получением названного соединения (73 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,87 (с, 1H), 10,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,23 (д, J=46,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,60-7,17 (м, 4H), 6,73 (дд, J=3,6 Гц, 2,0 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,73 (с, 3H). ES-MS m/z: 373,0 [M+H]⁺.

Чистота методом LC-MS (254 нм): 96%; t_R=1,62 мин.

Пример 56. Получение N-(2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

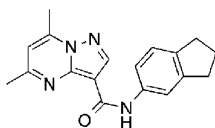


К перемешиваемому раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (50 мг, 0,262 ммоль), 2-метил-1,3-бензотиазол-6-амина (51 мг, 0,314 ммоль) и HATU (149 мг, 0,393 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,524 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до завершения реакции. Суспензию разбавляли с помощью H₂O (3 мл) и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали минимальным количеством DCM и Et₂O и сушили под вакуумом с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (53 мг, 60%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,37 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,54 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,8 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 2,78 (с, 6H), 2,74 (с, 3H). ES-MS m/z: 338,1 [M+H]⁺.

Чистота методом LC-MS (254 нм): 99%; t_R=1,75 мин.

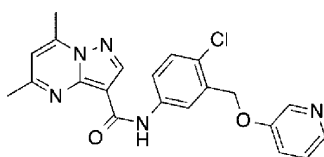
Пример 57. Получение N-(2-3-дигидро-1H-инден-5-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновой кислоты **2** (50 мг, 0,262 ммоль), 2,3-дигидро-1H-инден-5-амин (42 мг, 0,314 ммоль) и HATU (149 мг, 0,393 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,524 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч до завершения реакции. Реакционную смесь очищали хроматографией с обращенной фазой (MeCN/10 mM NH₄HCO₃) с получением названного соединения (37 мг, 4 6%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,11 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,46 (дд, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,22-7,19 (м, 2H), 2,90-2,82 (м, 4H), 2,77 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,07-1,99 (м, 2H). ES-MS m/z: 307,2 [M+H]⁺. Чистота методом LC-MS (254 нм): >99%; t_R=1,98 мин.

Пример 58. Получение N-{4-хлор-3-[(пиридин-3-илокси)метил]фенил}-5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид



2-Хлор-5-нитробензальдегид (10 г, ммоль) растворяли в 150 мл метанола и охлаждали до 0°C. Затем добавляли по каплям раствор NaBH₄ (3,33 г, ммоль) в 30 мл воды в течение 90 мин при поддержании температуры ниже 10°C. Полученную реакцию смесь затем перемешивали в течение 1 ч, подкисляли 2N раствором HCl и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом, и полученные твердые вещества фильтровали, затем промывали водой и сушили под вакуумом с получением (2-хлор-5-нитрофенил)метанола (9,3 г, 92%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=8,8 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,81 (уш.с, 1H), 4,63 (с, 2H).

Чистота методом LC-MS (254 нм): > 98%; t_R=1,60 мин.

К охлажденному льдом раствору (2-хлор-5-нитрофенил)метанола (1,82 г, 9,8 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли трифенилфосфин (2,62 г, 10 ммоль), затем CBr₄ (3,26 г, 9,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и затем разбавляли с помощью DCM, промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (EA/PE: 1/10) с получением 2-(бромметил)-1-хлор-4-нитробензола (1,56 г, 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,8 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H). Чистота методом LC-MS (254 нм): > 80%; t_R=1,95 мин.

К охлажденной льдом суспензии NaH (60%, 110 мг, 2,75 ммоль) в безводном DMF (1 мл) добавляли по каплям раствор 3-гидроксипиридина (250 мг, 2,65 ммоль) в DMF (2 мл). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и добавляли по каплям раствор 2-(бромметил)-1-хлор-4-нитробензола (610 мг, 2,45 ммоль) в DMF (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение еще 1 ч, гасили водой и затем распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой разделяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным (MgSO₄), фильтровали, и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем (EA/PE: 1/1) с получением 3-[(2-хлор-5-нитрофенил)метокси]пиридина (350 мг, 54%) в виде кремового твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=4,8 Гц, 1,2 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=8,8 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36-7,33 (м, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 5,26 (с, 2H). ES-MS m/z: 265 (M+H)⁺.

Чистота методом LC-MS (254 нм): > 97%; t_R=1,80 мин.

К суспензии 3-[(2-хлор-5-нитрофенил)метокси]пиридина (320 мг, 1,212 ммоль) и NH₄Cl (513 мг, 9,696 ммоль) в 9 мл EtOH и 6 мл H₂O добавляли порциями порошок Fe (272 мг, 4,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали этанолом. Оранжевый раствор концентрировали под вакуумом и остаток растворяли в DCM, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем (EA/PE: 3/1) с получением 4-хлор-3-[(пиридин-3-илокси)метил]анилина (167 мг, 59%) в виде белого твердого вещества.

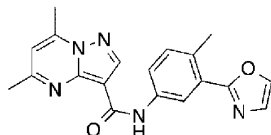
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,41 (дд, J=2,8 Гц, 0,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=4,4 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=8,4 Гц, 2,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,71 (уш.с, 2H).

К перемешиваемому раствору 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (50 мг, 0,262 ммоль), 4-хлор-3-[(пиридин-3-илокси)метил]анилина (73 мг, 0,314 ммоль) и HATU (149 мг, 0,393 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,524 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, при 45°C в течение 2 ч и при 60°C в течение 2 ч до завершения реакции. Суспензию разбавляли с помощью H₂O (3 мл), и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали минимальным количеством DCM и Et₂O и сушили под вакуумом с получением названного соединения (57 мг, 53%) в виде бледно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,27 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,41 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=4,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,8 Гц, 3,2 Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 2H), 7,38 (дд, J=8,8 Гц, 4,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,69 (с, 3H). ES-MS m/z: 409,1 [M+H]⁺.

Чистота методом LC-MS (254 нм): 99%; t_R=1,89 мин.

Пример 59. Получение 5,7-диметил-N-{4-метил-3-(1,3-оксазол-2-ил)фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида



Суспензию 3-бром-4-метиланилина (184 мг, 1,0 ммоль), 2-(трибутилстаннил)-1,3-оксазола (430 мг, 1,2 ммоль), CuO (8 мг, 0,1 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (115 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере аргона на установке для проведения синтезов при микроволновом излучении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (MeCN/10 mM NH₄HCO₃) с получением 4-метил-3-(1,3-оксазол-2-ил)анилина (92 мг, 52%) в виде масла. ES-MS m/z: 175,2 [M+H]⁺.

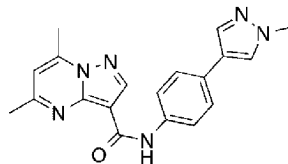
Чистота методом LC-MS (254 нм): > 99%; t_R=1,31 мин.

Смесь 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2 (50 мг, 0,26 ммоль), 4-метил-3-(1,3-оксазол-2-ил)анилина (55 мг, 0,314 ммоль) и HATU (57 мг, 0,39 ммоль) в DMF/NMM (1 мл/0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли воду (2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и затем фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой (1 мл), DCM (2 мл), Et₂O (2 мл) и сушили под вакуумом с получением названного соединения (62 мг, 68,0%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,22 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,61 (с, 3H). ES-MS m/z: 348,1 [M+H]⁺.

Чистота методом LC-MS (254 нм): > 99%; t_R=1,91 мин.

Пример 60. Получение 5,7-диметил-N-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида

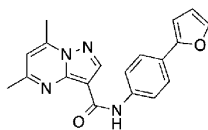


В раствор N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида 5 (100 мг, 0,25 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (64 мг, 0,31 ммоль), K₂CO₃ (105 мг, 0,76 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (29 мг, 0,025 ммоль) и смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин и нагревали до 100°C в течение 30 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат промывали ледяной водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом FCC (элюент, 5-10% метанола в DCM) с получением названного соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (35 мг, 39%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,29 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,70 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,65 (с, 3H). ES-MS m/z 347,20 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 91,1%.

Пример 61. Получение N-(4-(фуран-2-ил)фенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида



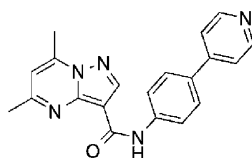
К раствору N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида 5 (100 мг, 0,25 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли фуран-2-илбориновую кислоту (34 мг, 0,31 ммоль), K₂CO₃ (105 мг, 0,76 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (29 мг, 0,025 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин и

нагревали до 100°C в течение 30 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат промывали ледяной водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали методом FCC (элюент, 5-10% метанола в DCM) с получением названного соединения в виде желтого твердого вещества (30 мг, 35%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,11 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,38 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,52 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,40 (дд, J=1,8, 3,3 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,64 (с, 3H). ES-MS m/z 333,10 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 99,0%.

Пример 62. Получение 5,7-диметил-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида



К раствору N-(4-йодфенил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида 5 (100 мг, 0,25 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли пиридин-4-илбориновую кислоту (37 мг, 0,31 ммоль), K₂CO₃ (105 мг, 0,76 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (29 мг, 0,025 ммоль), и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин и нагревали до 100°C в течение 30 ч. Затем, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат промывали ледяной водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали методом FCC (элюент, 5-10% метанола в DCM) с получением названного соединения в виде белого твердого вещества (40 мг, 46%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,26 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,58 (д, J=6,1 Гц, 2H), 7,85 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (д, J=6,1 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,68 (с, 3H). ES-MS m/z 344,15 (M+H)⁺.

Чистота по методу ВЭЖХ 92,4%.

Пример 63. Получение дополнительных пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидов

Дополнительные соединения пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидов получали, используя общие методики, описанные в разделе I ниже. Примеры методик получения конкретных соединения аминов, используемых при получении конкретных соединений, приведены в разделе II ниже. Примеры методик получения конкретных соединений карбоновых кислот, используемых при получении конкретных соединений, приведены в разделе III ниже. Конкретные соединения пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидов, полученные в соответствии с общими методиками, приведены в разделе IV ниже.

Раздел I. Общие методики

Общая методика А. Получение амида реакцией сочетания соединения карбоновой кислоты с соединением амина

К перемешиваемому раствору соединения карбоновой кислоты (1,0 эквивалент), HATU (1,5 эквивалента), и DIPEA (3,75 экв.) в DCM или DMF (~4 мл/0,2 ммоль) добавляли соединение амина (1,25-2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4-16 ч и затем промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл/0,2 ммоль), водным раствором лимонной кислоты (5 мл/0,2 ммоль) и солевым раствором (5 мл/0,2 ммоль). Объединенные экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле или препаративной ВЭЖХ с получением соединения амида.

Общая методика В. Превращение соединения эфира карбоновой кислоты в соединение карбоновой кислоты

К раствору эфира карбоновой кислоты (1,0 экв.) в EtOH (5,0 мл/1,0 ммоль) и воде (0-3,0 мл/1,0 ммоль) добавляли NaOH (2,0-5,0 экв.) и смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч и затем концентрировали. К концентрату добавляли 6N раствор HCl для доведения величины pH до 5~6 и затем смесь перемешивали в течение 10 мин и фильтровали. Полученное твердое вещество собирали и сушили с получением соединения карбоновой кислоты.

Общая методика С. Получение амида из соединения карбоновой кислоты и соединения амина

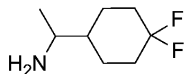
К раствору соединения карбоновой кислоты (1,0 эквивалент) в DCM (3 мл/0,5 ммоль) добавляли DMF (1 каплю) и оксалилхлорид (2,0 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в DCM (1 мл/0,5 ммоль), затем добавляли соединение амина (5,0 экв.) и триэтиламин (2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем разбавляли с помощью DCM (10 мл/0,5 ммоль). Органический раствор промывали последовательно H₂O (10 мл/0,5 ммоль) и солевым раствором (10 мл/0,5 ммоль), затем сушили над безводным Na₂SO₄ и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ или хроматографией на силика-

геле с получением соединения амида.

Раздел II. Получение конкретных соединений аминов

Примеры методик получения конкретных соединений аминов, используемых при получении конкретных соединений пирозоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидов, приведены ниже.

1-(4,4-Дифторциклогексил)этан-1-амин



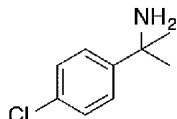
К раствору 4,4-дифторциклогексан-1-карбоновой кислоты (1,64 г, 10 ммоль) и DIPEA (2,58 г, 20 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли HATU (5,7 г, 15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (970 мг, 10 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×3) и объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc; 4:1) с получением 4,4-дифтор-N-метокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид (880 мг, 42%) в виде бесцветного масла. LC-MS m/z: 208,0 [M+H]⁺. LCMS: t_R=1,58 мин.

К раствору 4,4-дифтор-N-метокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид (880 мг, 4,25 ммоль) в THF (12 мл) добавляли по каплям раствор MeLi в 1,2-диэтоксиэтаноле (3 моль/л, 2 мл) при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, затем гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (120 мл×3) и объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=4:1) с получением 1-(4,4-дифторциклогексил)этан-1-она (400 мг, 43%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 2,44 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,13-2,16 (м, 2H), 1,96-1,98 (м, 2H), 1,74-1,83 (м, 4H).

Смесь 1-(4,4-дифторциклогексил)этан-1-она (200 мг, 1,23 ммоль), NH₄OAc (1,9 г, 24,6 ммоль) и NaBH₃CN (388 мг, 6,15 ммоль) в i-PrOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем при 90°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду (15 мл), экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (30 мл, ×3) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH; 10:1) с получением 1-(4,4-дифторциклогексил)этан-1-амина в виде бесцветного масла. LC-MS m/z: 164,1 [M+H]⁺. LCMS: t_R=1,13 мин.

2-(4-Хлорфенил)пропан-2-амин



MgBrMe (3M в THF, 5 мл, 15 ммоль) добавляли по каплям при комнатной температуре к раствору 1-(4-хлорфенил)этан-1-она (1,54 г, 10 ммоль) в Et₂O (60 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем гасили путем осторожного добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc; 5:1) с получением 2-(4-хлорфенил)пропан-2-ола (1,365 г, 80%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42 (дд, J=6,8 Гц, 2,0 Гц, 2H), 7,29 (дд, J=6,8 Гц, 2,0 Гц, 2H), 1,78 (с, 1H), 1,56 (с, 6H).

Смесь 2-(4-хлорфенил)пропан-2-ола (1,36 г, 8 ммоль), TMSN₃ (2,4 г, 16 ммоль) и BF₃·Et₂O (16 мл) в CH₂Cl₂ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученную смесь разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (30 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением целевого соединения 1-(2-азидопропан-2-ил)-4-хлорбензола в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS m/z: 153,0 [M - N₃]⁺. LCMS: чистота (254 нм): 44%; t_R=1,44 мин.

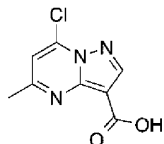
Неочищенный азид с предыдущей стадии растворяли в THF (15 мл) при комнатной температуре и добавляли триметилфосфин (16 мл, 1,0 М в THF). Через 15 мин добавляли 3 мл воды и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до завершения реакции (осуществляя контроль методом LC/MS.) Растворитель удаляли под вакуумом и остаток разбавляли водой (75 мл), экстрагировали с помощью CH₂Cl₂, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и полученный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой

(0,05%TFA/MeCN) с получением требуемого продукта 2-(4-хлорфенил)пропан-2-амин (200 мг, 57% за две стадии) в виде бледного масла. LC-MS m/z: 153,0 [M-NH₂]⁺. LCMS: чистота (214 нм): 98%; t_R=1,71 мин.

Раздел III. Получение конкретных соединений карбоновых кислот

Примеры методик получения конкретных соединений карбоновых кислот, используемых при получении конкретных соединений замещенных пиразоло[1,5-а]пиримидинов, приведены ниже.

7-Хлор-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота

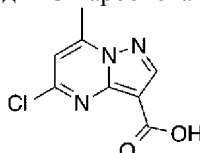


К раствору этил-3-амино-1H-пиразол-4-карбоксилата (10 г, 64,5 ммоль) в HOAc (50 мл) добавляли 4-метиленоксетан-2-он (27 г, 322,5 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч, охлаждали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EА; 10:3) с получением этил-7-гидрокси-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (8,0 г, 57%) и этил-5-гидрокси-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (3,1 г, 21%) в виде белых твердых веществ. 7-гидроксипродукт: LC-MS m/z: 221,0 [M+H]⁺, чистота (214 нм): >90%, t_R=1,26 мин; 5-гидроксипродукт: LC-MS m/z: 221,0 [M+H]⁺, чистота (214 нм): >92%, t_R=1,46 мин.

Раствор этил-7-гидрокси-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (4,4 г, 20 ммоль) в POCl₃ (30 мл) перемешивали при 95°C в течение 1 ч и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) до pH~7. Полученную смесь разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EА; 1:1) с получением этил-7-хлор-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (1,0 г, 21%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z: 239,0 [M+H]⁺, чистота (254 нм): >82%, t_R=1,55 мин.

К раствору этил-7-хлор-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (1,0 г, 4,18 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли (Bu₃Sn)₂O (5,0 г, 8,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 дней и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) до pH~8-9. Водную фазу отделяли и подкисляли 6N раствором HCl (10 мл) до pH~5. Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл×3). Органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EА; 1:1) с получением 7-хлор-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (230 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z: 211,0 [M+H]⁺, чистота (214 нм): >97%, t_R=1,23 мин.

5-Хлор-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота



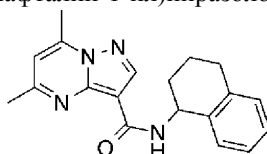
Раствор этил-5-гидрокси-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (2,8 г, 12,6 ммоль) в POCl₃ (30 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл) до pH~7. Полученную смесь разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EА; 1:1) с получением этил-5-хлор-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (2,7 г, 90%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z: 239,0 [M+H]⁺, чистота (214 нм): >99%, t_R=1,74 мин.

К раствору этил-5-хлор-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (1,0 г, 4,18 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли (Bu₃Sn)₂O (5,0 г, 8,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 дней и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) до pH~8-9. Водную фазу отделяли и подкисляли 6N раствором HCl (10 мл) до pH~5. Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл×3). Органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EА; 1:1) с получением 5-хлор-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (330 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z: 211,0 [M+H]⁺, чистота (214 нм): >97%, t_R=1,28 мин.

Раздел IV. Соединения пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидов, полученные в соответствии с общими методиками

Следующие соединения получали в соответствии с общими методиками, описанными в разделе I выше.

5,7-Диметил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)пиразоло-[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

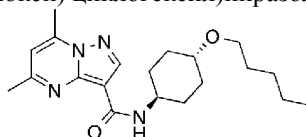


В соответствии с общей методикой А и используя 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (40 мг, 0,21 ммоль) и 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амин, получали названное соединение (37 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,68 (с, 1H), 8,42 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 3H), 6,67 (с, 1H), 5,52-5,49 (м, 1H), 2,91-2,84 (м, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,25-2,22 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 3H). LC-MS m/z : 321,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ (214 нм): > 99%; $t_R=8,26$ мин.

5,7-Диметил-N-((1R,4R)-4-(пентилокси)циклогексил)пиразоло-[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

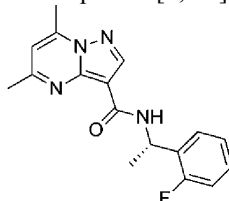


В соответствии с общей методикой А и используя 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (24 мг, 0,125 ммоль) и (1R,4R)-4-(пентилокси)циклогексан-1-амин, получали названное соединение (29 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4): δ 8,37 (с, 1H), 8,27 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,90 (уш.с, 1H), 3,47 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,34 (уш.с, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,10-2,06 (м, 4H), 1,55 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,48-1,41 (м, 4H), 1,35-1,33 (м, 4H), 0,92 (т, $J=6,8$ Гц, 3H). LC-MS m/z : 359,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ (214 нм): > 99%; $t_R=9,262$ мин.

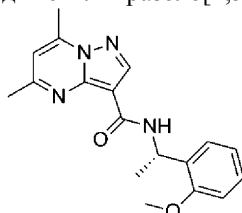
(S)-N-(1-(2-Фторфенил)этил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



В соответствии с общей методикой А и используя 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (40 мг, 0,21 ммоль) и (S)-1-(2-фторфенил)этан-1-амин, получали названное соединение (34,3 мг, 49%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ 9,02 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,19-7,10 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 5,52-5,47 (м, 1H), 2,79 (д, $J=0,4$ Гц, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,62 (д, $J=7,2$ Гц, 3H). LC-MS m/z : 313,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ВЭЖХ: чистота (214 нм): > 99%; $t_R=9,85$ мин.

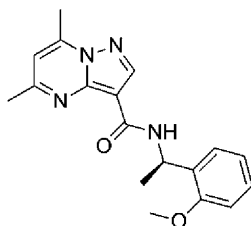
(S)-N-(1-(2-Метоксифенил)этил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



В соответствии с общей методикой А и используя 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (25 мг, 0,13 ммоль) и (S)-1-(2-метоксифенил)этан-1-амин, получали названное соединение (21,6 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,77 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,36 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,94-6,90 (м, 2H), 6,70 (с, 1H), 5,63-5,59 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,58 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). LC-MS m/z : 325,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ВЭЖХ: чистота (214 нм): > 93%; $t_R=9,82$ мин.

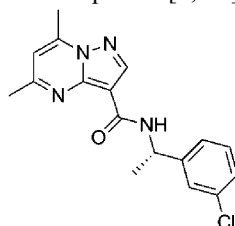
(R)-N-(1-(2-Метоксифенил)этил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



В соответствии с общей методикой А и используя 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (30 мг, 0,15 ммоль) и (R)-1-(2-метоксифенил)этан-1-амин, получали названное соединение (19,7 мг, 40%) в виде розового твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8,73 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,05 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,43-5,39 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 1,46 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). LC-MS m/z : 325,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ВЭЖХ: чистота (214 нм): >99%; $t_R=9,82$ мин.

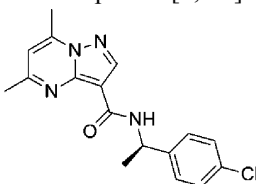
(S)-N-(1-(3-Хлорфенил)этил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



В соответствии с общей методикой А и используя 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (40 мг, 0,21 ммоль) и (S)-1-(3-хлорфенил)этан-1-амин, получали названное соединение (26,1 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 8,49 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,27 (дт, $J=6,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,24 (кв, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,62 (д, $J=7,0$ Гц, 3H). LC-MS m/z : 329,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ВЭЖХ: чистота (214 нм): >99%; $t_R=10,24$ мин.

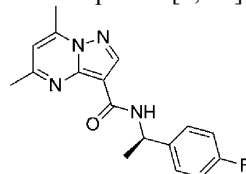
(R)-N-(1-(4-Хлорфенил)этил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



В соответствии с общей методикой А и используя 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (38 мг, 0,20 ммоль) и (R)-1-(4-хлорфенил)этан-1-амин, получали названное соединение (18 мг, 26%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 8,49 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,44 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,20-5,14 (м, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,63 (с, 1H), 1,51 (д, $J=6,0$ Гц, 3H). LC-MS m/z : 329,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ВЭЖХ: чистота (214 нм): >99%; $t_R=10,32$ мин.

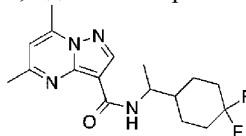
(R)-N-(1-(4-Фторфенил)этил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



В соответствии с общей методикой А и используя 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (30 мг, 0,16 ммоль) и (R)-1-(4-фторфенил)этан-1-амин, получали названное соединение (26,7 мг, 53%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 8,63 (с, 1H), 8,49 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,07-7,03 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,39-5,37 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,65 (с, 3H). LC-MS m/z : 313,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ВЭЖХ: чистота (214 нм): >99%; $t_R=9,82$ мин.

N-(1-(4,4-Дифторциклогексил)этил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

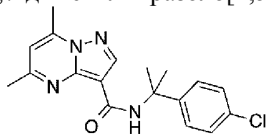


В соответствии с общей методикой А и используя 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (20 мг, 0,1 ммоль) и 1-(4,4-дифторциклогексил)этан-1-амин, получали названное

соединение (10 мг, 30%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,63 (с, 1H), 8,14 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,29-4,27 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,20-2,14 (м, 2H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,87-1,56 (м, 6H), 1,29 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). LC-MS m/z : 337,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ВЭЖХ: чистота (254 нм): >99%; $t_R=7,95$ мин.

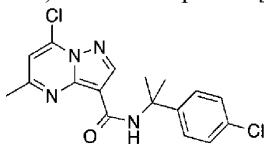
N-(2-(4-Хлорфенил)пропан-2-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



В соответствии с общей методикой А и используя 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (40 мг, 0,21 ммоль) и 2-(4-хлорфенил)пропан-2-амин, получали названное соединение (23,5 мг, 33%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8,58 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,44 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,16 (с, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 1,73 (с, 6H). LC-MS m/z : 343,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ВЭЖХ: чистота (214 нм): >99%; $t_R=8,99$ мин.

7-Хлор-N-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

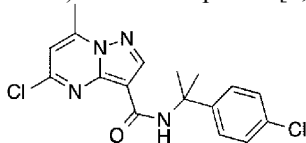


В соответствии с общей методикой С и используя 7-хлор-5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,47 ммоль) и 2-(4-хлорфенил)пропан-2-амин, получали названное соединение (40 мг, 23%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,44 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,73 (с, 6H). LC-MS m/z : 362,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ (214 нм): >99%; $t_R=9,02$ мин.

5-Хлор-N-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид

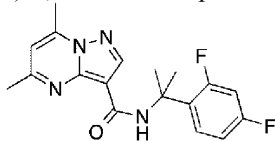


В соответствии с общей методикой С и используя 5-хлор-7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,47 ммоль) и 2-(4-хлорфенил)пропан-2-амин, получали названное соединение (60 мг, 35%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,43 (т, $J=8,5$ Гц, 3H), 7,35 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 2,78 (с, 3H), 1,71 (с, 6H). LC-MS m/z : 363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Чистота по методу ВЭЖХ (214 нм): >97%; $t_R=9,44$ мин.

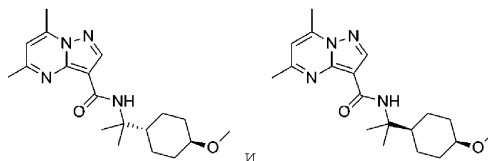
N-(2-(2,4-Дифторфенил)пропан-2-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



В соответствии с общей методикой А и используя 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (19 мг, 0,1 ммоль) и 2-(2,4-дифторфенил)пропан-2-амин, получали названное соединение (20 мг, 58) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,66 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 1H), 6,86-6,82 (м, 1H), 6,76-6,73 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,92 (с, 6H). LC-MS m/z : 345,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ВЭЖХ: Purity (254 нм): >99%; $t_R=8,62$ мин.

N-(2-((1R,4R)-4-Метоксициклогексил)пропан-2-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид и N-(2-((1S,4S)-4-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]-пиримидин-3-карбоксамид



В соответствии с общей методикой А и используя 5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,26 ммоль) и 2-(4-метоксициклогексил)пропан-2-амин, получали N-(2-

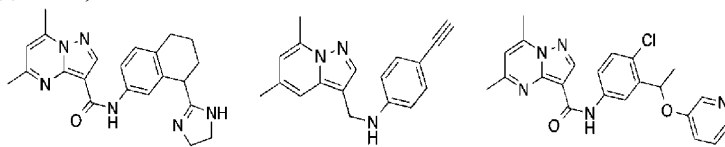
((1R,4R)-4-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (7,2 мг) и N-(2-((1S,4S)-4-метоксициклогексил)пропан-2-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид (8,4 мг) в виде белых твердых веществ.

N-(2-((1R,4R)-4-Метоксициклогексил)пропан-2-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид: ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD-d₄) δ 8,46 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 3,37 (с, 3H), 3,22-3,17 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,20-2,18 (м, 2H), 2,00-1,98 (м, 3H), 1,48 (с, 6H), 1,31-1,21 (м, 4H). LC-MS m/z: 345,2 [M+H]⁺. ВЭЖХ: чистота (214 нм): 99,52%; t_R=8,08 мин.

N-(2-((1S,4S)-4-Метоксициклогексил)пропан-2-ил)-5,7-диметилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 3,51-3,50 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,10-2,07 (м, 2H), 1,99-1,96 (м, 1H), 1,87-1,66 (м, 2H), 1,54-1,48 (м, 6H), 1,48 (с, 6H), 0,87 (д, J=7,0 Гц, 1H). LC-MS m/z: 345,2 [M+H]⁺. ВЭЖХ: чистота (214 нм): 95,63%; t_R=8,46 мин.

Пример 64. Получение дополнительных пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидов

Следующие дополнительные соединения пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамидов получали в соответствии с методиками, описанными выше:



Пример 65. Оценка биологической активности

Проводили оценку способности взятых в качестве примеров соединений активировать глюкоцереброзидазу (Gcase). Методики эксперимента и результаты приведены ниже.

Часть I. Методика исследования

Аликвоту 484 мкл раствора фосфатидилсерина (PS) (Sigma P7769) с концентрацией 1,0 мг/мл в хлороформе испаряли в токе азота в течение 1 ч. Растворяли липидную пленку в течение 4 мин при интенсивном встряхивании в смеси 40 мл 176 мМ K₂HPO₄/50 мМ лимонной кислоты (pH 4,7), содержащей 7,5 мкл Triton X-100, в результате чего получали смешанный мицеллярный препарат, содержащий 0,32 мМ Triton X-100 и 0,37 мол.% PS. Растворяли в мицеллярном растворе 4-метиллумбеллиферил-бета-D-глюкопиранозид (ACROS-337025000) до конечной концентрации 2 мМ для использования в качестве реакционного субстрата.

Исходные растворы, содержащие 10 мМ испытуемых соединений, разбавляли до требуемых концентраций диметилсульфоксидом (DMCO), и 0,41 мкл смеси соединения в DMSO добавляли к 100 мкл мицеллярного раствора, содержащего 10 нМ GCase и 100 нМ сапозина С (Enzo ALX-201-262-C050). Проводили предварительную инкубацию в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего инициировали реакцию путем объединения 25 мкл раствора субстрата с 25 мкл смеси соединения/бСае/сапозин. Реакцию проводили в течение 15 мин при комнатной температуре и останавливали путем добавления 150 мкл 1М глицина, pH 12,5. Окончание реакции контролировали путем измерения интенсивности флуоресценции (возбуждение: 365 нм, излучение: 440 нм) на приборе SpectraMax i3 (Molecular Devices). Проводили скрининг испытуемых соединений при их конечной концентрации 1,0 и 0,1 мкМ, и затем строили по 8 точкам кривые зависимости "доза-эффект" с использованием трехкратных разведений, исходя из максимальной конечной концентрацией 5 мкМ.

Часть II. Результаты

Величины активации Gcase для испытуемых соединений приведены ниже в табл. 1 и 2, наряду с cLogP, PSA и растворимостью соединений в воде. Для экспериментов, в которых испытуемое соединение использовалось при концентрации 1,0 мкМ, символ "+" обозначает активацию Gcase меньше 30%, символ "++" обозначает активацию Gcase в диапазоне от 30% до 60%, и символ "+++" обозначает активацию Gcase больше 60%. Для экспериментов, в которых испытуемое соединение использовали при концентрации 0,1 мкМ, символ "*" обозначает активации Gcase меньше 10%, символ "***" обозначает активацию Gcase в диапазоне от 10% до 20%, и символ "****" обозначает активацию Gcase больше 20%.

Таблица 1

Соединение №	Структура соединения	сLogP	PSA	Растворимость соединения в воде (мкг/мл)	Процент активации Gcase	
					1 мкМ испытуемого соединения	0,1 мкМ испытуемого соединения
III-1		1,6	69,4	<1,5	++	*
III-2		1,4	69,4	<1,5	+	*
III-3		3,7	57,1	<1,5	++	***
III-4		2,4	66,2	<1,5	+++	**
III-5		3,6	66,3	<1,5	++	***
III-6		1,3	72,6	<1,5	+	*
III-7		2,8	69,4	<1,5	+++	**
III-8		2,1	66,3	<1,5	++	**
III-9		2,5	78,6	<1,5	+++	*
III-10		2,0	78,6	<1,5	+++	**
III-11		2,0	78,6	<1,5	+++	**
III-12		2,6	78,6	<1,5	+	*

III-13		1,8	57,1	26,0	+	*
III-14		1,8	57,1	17,6	+	*
III-15		1,8	57,1	8,0	+	*
III-16		2,7	69,4	<1,5	+++	**
III-17		2,1	78,6	<1,5	+	*
III-18		2,4	78,6	2,6	+	*
III-19		1,2	91,1	3,0	+	*
III-20		2,7	69,4	<1,5	+++	***
III-21		1,7	81,8	<1,5	+	*
III-22		2,0	78,6	<1,5	++	*
III-23		1,3	85,0	<1,5	+	*
III-24		1,3	73,9	>64,0	+	*
III-25		2,0	61,6	54,0	+	*
III-26		2,0	61,6	39,0	+	*

III-27		2,8	69,4	<1,5	+++	**
III-28		2,1	81,5	<1,5	+	*
III-29		2,5	49,2	5,4	+	*
III-30		2,0	81,4	<1,5	+	*
III-31		2,4	81,5	33,0	+	*
III-32		3,7	66,4	<1,5	+++	**
III-33		2,1	66,3	<1,5	+	*
III-34		2,6	94,4	<1,5	+	*
III-35		1,7	77,3	10,0	+	*
III-36		2,2	94,4	59,6	+	*
III-37		2,2	61,6	26,1	+	*
III-38		2,4	105,8	<1,5	++	*
III-39		3,5	57,1	<1,5	+++	***
III-40		2,4	69,1	0,3	+	*
III-41		1,8	81,4	0,5	+	*

III-42		1,8	81,4	0,4	+	*
III-43		1,4	87,9	N/A	N/A	N/A
III-44		1,6	78,6	0,3	+	*
III-45		1,5	81,4	1,2	+	*
III-46		1,5	69,1	33,4	+	*
III-47		1,5	78,6	0,9	+	*
III-48		2,2	91,0	0,3	N/A	N/A
III-49		2,4	90,1	0,4	+	*
III-50		2,3	69,4	2,3	++	*
III-51		3,0	78,6	0,06	+++	**
III-52		2,6	78,6	0,05	+++	**
III-53		2,2	78,6	<0,05	+++	**
III-54		2,1	72,7	2,1	++	*
III-55		2,8	66,3	<1,5	+++	***
III-56		2,5	69,4	<1,5	+	*
III-57		2,7	69,1	<1,5	+	**

III-58		3, 6	57, 1	2, 6	+++	***
III-59		3, 3	66, 3	7, 1	+++	**
III-60		3, 1	57, 1	7, 2	+++	*
III-61		2, 9	66, 3	1, 4	+++	**
III-62		2, 9	66, 3	2, 5	+++	*
III-63		3, 7	57, 1	11, 9	+++	**
III-64		3, 7	57, 1	0, 7	+++	**
III-65		3, 1	57, 1	27, 6	++	*
III-66		3, 0	57, 1	20, 6	+	*
III-67		4, 1	57, 1	2, 2	+++	**
III-68		2, 6	57, 1	2, 1	+++	**
III-69		4, 3	57, 1	5, 1	+++	***
III-70		3, 6	57, 1	2, 0	+++	**
III-71		2, 7	66, 3	21, 4	++	*

III-72		2,7	66,3	15,1	+++	*
III-73		3,9	81,4	34,0	+	*
III-74		3,7	27,6	0,2	+	*
III-75		4,2	78,6	0,1	+++	*
III-76		3,2	56,7	0,01	++	**
III-77		2,8	69,1	4,2	+++	***
III-78		2,8	69,1	<1,5	+	**
III-79		3,1	57,1	0,8	***	**

Таблица 2

Соединение №	Структура соединения	сLogP	PSA	Растворимость соединения в воде (мкг/мл)	Процент активации Gcase	
					1 мкМ испытуемого соединения	0,1 мкМ испытуемого соединения
IV-1		2,2	57,1	<1,5	++	**
IV-2		2,5	60,3	5,1	+	*
IV-3		3,0	60,3	<1,5	+	*
IV-4		1,7	75,5	0,6	++	*
IV-5		3,1	57,1	0,5	+++	**

Включение в описание настоящей заявки содержания цитируемых литературных источников посредством ссылки на них

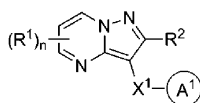
Содержание упомянутых в описании настоящей заявки каждого из патентных документов и каждой из научных публикаций во всех случаях включено в описание настоящей заявки посредством ссылки на них.

Эквиваленты

Изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или основных характеристик. Приведенные выше варианты осуществления следует рассматривать во всех отношениях только в качестве иллюстраций, а не в качестве ограничений для изобретения. Соответственно объем изобретения определяется в прилагаемых пунктах формулы изобретения, а не приведенным выше описанием изобретения и предполагается, что все изменения, которые определяются понятием эквивалентности и диапазоном эквивалентности, охватываются пунктами формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью активировать глюкоцереброзидазу (Gcase), содержащая соединение формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где

R^1 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, циклопропил, циано, хлор или фтор;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-(C_{1-4}$ алкилен)-(2-6-членный гетероалкил), циклопропил, циано, хлор, фтор или $-N(H)(R^3)$;

R^3 представляет собой независимо в каждом случае водород или C_{1-4} алкил;

R^4 представляет собой независимо в каждом случае водород, C_{1-4} алкил или $-C(O)R^3$;

X^1 представляет собой одно из следующих:

(a) карбонилсодержащее связующее звено, выбранное из $-C(O)N(H)-\psi$ и $-C(O)N(H)$ (C_{1-6} алкилен)- ψ , где ψ представляет собой связь с A^1 , или

(b) аминокислотное связующее звено, выбранное из $-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(H)-\psi$ и $-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(H)-(C_{1-4}$ алкилен)- ψ ;

A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 ;

Y^1 представляет собой независимо в каждом случае один из следующих:

2-8-членный гетероалкил, необязательно замещенный с помощью 6-10-членного арила или 3-10-членного гетероцикла;

3-10-членный гетероцикл, 6-10-членный арил, $-O-(3-6-членный гетероцикл)$, $-O-(6-10-членный арил)$ или $-O-(C_{2-6}$ алкинил); или

C_{2-6} алкинил, $-C\equiv C-(C_{1-6}$ алкилен)- OR^4 , $-C\equiv C-(C_{1-6}$ алкилен)- $N(R^3)_2$, $-(C_{2-4}$ алкилен)-(5-6-членный гетероарил) или C_{2-6} алкенил;

Y^2 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, гидроксил, C_{1-6} алкоксил, C_{2-4} алкинил, циано, азидо, $-N(R^3)_2$, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-6-членный гетероцикл), $-(C_{1-6}$ алкилен)- CO_2R^3 или C_{1-6} галогеналкилзамещенный C_{3-6} циклоалкил и

n представляет собой 1, 2 или 3,

где термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один углеродный атом был замещен атомом O или S,

где термин "гетероцикл" относится к насыщенной, частично ненасыщенной или ароматической кольцевой структуре, включающей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; и

где термин "гетероарил" относится к ароматической кольцевой структуре, которая включает по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где R^1 представляет собой метил.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где n представляет собой 2.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где группы R^1 расположены в 5 и 7 положениях пирозоло[1,5-а]пиримидинила.

5. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-4, где R^2 представляет собой водород.

6. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-5, где R^3 и R^4 , каждый, представляет

собой независимо в каждом случае водород, метил или этил.

7. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-6, где X^1 представляет собой $-C(O)N(H)-\psi$.

8. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-7, где в любом случае Y^2 представляет собой независимо C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил или гидроксил.

9. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-7, где в любом случае Y^2 представляет собой независимо C_{1-3} алкил.

10. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-9, где Y^1 представляет собой 2-8-членный гетероалкил.

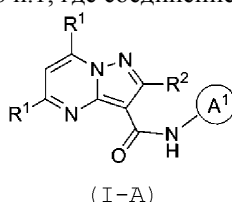
11. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-9, где Y^1 представляет собой $-O-(C_{1-7}$ алкил).

12. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-9, где Y^1 представляет собой $-O$ -бутил, $-O$ -пентил или $-O$ -гексил.

13. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-12, где A^1 представляет собой C_{5-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 .

14. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-12, где A^1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный один раз с помощью Y^1 и 0-1 раз с помощью Y^2 .

15. Фармацевтическая композиция по п.1, где соединение представлено формулой I-A



или его фармацевтически приемлемой солью, где

R^1 представляет собой независимо метил, циклопропил или изопропил;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой независимо в каждом случае водород или C_{1-4} алкил;

A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 ;

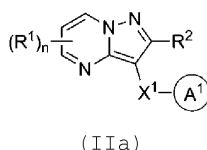
Y^1 представляет собой независимо в каждом случае 2-8-членный гетероалкил и

Y^2 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксилалкил, гидроксил, C_{1-6} алкоксил, циано, азидо, $-N(R^3)_2$, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-6-членный гетероцикл), $-(C_{1-6}$ алкилен)- CO_2R^3 или C_{1-6} галогеналкилзамещенный C_{3-6} циклоалкил.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, где R^1 представляет собой метил.

17. Фармацевтическая композиция по п.15 или 16, где в любом случае Y^2 представляет собой независимо C_{1-3} алкил, галоген или C_{1-3} галогеналкил.

18. Соединение формулы IIa



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 и R^2 , каждый, представляет собой независимо в каждом случае водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-(C_{1-4}$ алкилен)-(2-6-членный гетероалкил), циклопропил, циано, хлор или фтор;

R^3 представляет собой независимо в каждом случае водород или C_{1-4} алкил;

X^1 представляет собой одно из следующих:

(а) карбонилсодержащее связующее звено, выбранное из $-C(O)N(H)-\psi$ и $-C(O)N(H)(C_{1-6}$ алкилен)- ψ , где ψ представляет собой связь с A^1 ; или

(б) аминоксодержащее связующее звено, выбранное из $-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(H)-\psi$ и $-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(H)-(C_{1-4}$ алкилен)- ψ ;

A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который замещен (а) 1, 2 или 3 галогенами и (б) 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 ;

Y^2 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксилалкил, гидроксил, C_{1-6} алкоксил, циано, азидо, $-N(R^3)_2$, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-6-членный гетероцикл), $-(C_{1-6}$ алкилен)- CO_2R^3 или C_{1-6} галогеналкилзамещенный C_{3-6} циклоалкил и

n представляет собой 1, 2 или 3,

где термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один углеродный атом был замещен атомом O или S, и

где термин "гетероцикл" относится к насыщенной, частично ненасыщенной или ароматической

кольцевой структуре, включающей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

19. Соединение по п.18, где R^1 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, циклопропил, циано, хлор или фтор.

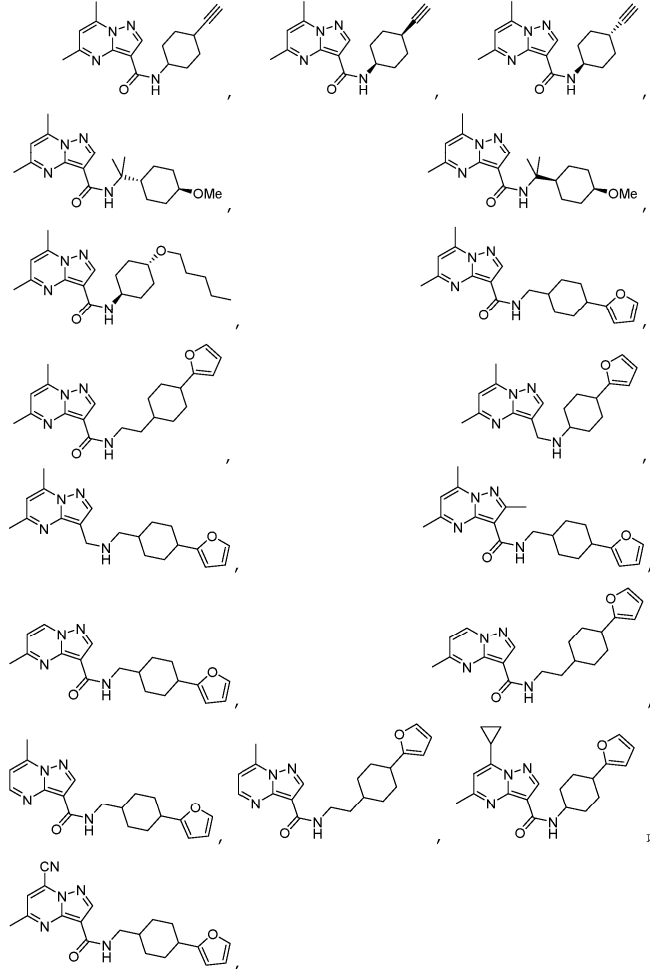
20. Соединение по п.18, где R^1 представляет собой метил.

21. Соединение по любому одному из пп.18-20, где n представляет собой 2.

22. Соединение по п.21, где группы R^1 расположены в 5 и 7 положениях пиразоло[1,5-а]пиримидинила.

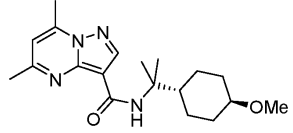
23. Соединение по любому одному из пп.18-22, где X^1 представляет собой $-C(O)N(H)-\psi$.

24. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



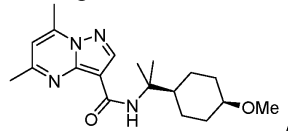
или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по п.24, где соединение представляет собой



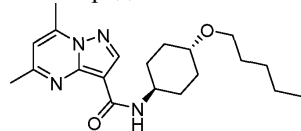
или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п.24, где соединение представляет собой



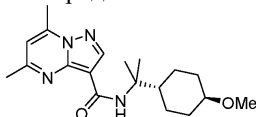
или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по п.24, где соединение представляет собой

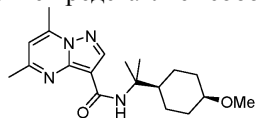


или его фармацевтически приемлемая соль.

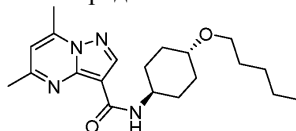
28. Соединение по п.24, где соединение представляет собой



29. Соединение по п.24, где соединение представляет собой

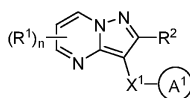


30. Соединение по п.24, где соединение представляет собой



31. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью активировать глюкоцереброзидазу (Gcase), содержащая соединение по любому одному из пп.18-30 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

32. Соединение формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, циклопропил, циано, хлор или фтор;

R^2 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкоксил, $-(C_{1-4} \text{ алкилен})-(2-6\text{-членный гетероалкил})$, циклопропил, циано, хлор, фтор или $-N(H)(R^3)$;

R^3 представляет собой независимо в каждом случае водород или C_{1-4} алкил;

X^1 представляет собой одно из следующих:

(а) карбонилсодержащее связующее звено, выбранное из $-C(O)N(H)-\psi$ и $-C(O)N(H)(C_{1-6} \text{ алкилен})-\psi$, где ψ представляет собой связь с A^1 , или

(б) аминоксодержащее связующее звено, выбранное из $-(C_{1-4} \text{ алкилен})-N(H)-\psi$ и $-(C_{1-4} \text{ алкилен})-N(H)-(C_{1-4} \text{ алкилен})-\psi$;

A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 ;

Y^1 представляет собой $-O-(C_{1-7} \text{ алкил})$;

Y^2 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, гидроксил, C_{1-6} алкоксил, C_{2-4} алкинил, циано, азидо, $-N(R^3)_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-(5-6\text{-членный гетероцикл})$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})-CO_2R^3$ или C_{1-6} галогеналкилзамещенный C_{3-6} циклоалкил и

n представляет собой 1, 2 или 3,

где термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой по меньшей мере один углеродный атом был замещен атомом O или S, и

где термин "гетероцикл" относится к насыщенной, частично ненасыщенной или ароматической кольцевой структуре, включающей от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

33. Соединение по п.32, где R^1 представляет собой метил.

34. Соединение по п.32 или 33, где n представляет собой 2.

35. Соединение по любому одному из пп.32-34, где группы R^1 расположены в 5 и 7 положениях пиазол[1,5-а]пиримидинила.

36. Соединение по любому одному из пп.32-35, где R^2 представляет собой водород.

37. Соединение по любому одному из пп.32-36, где R^3 представляет собой независимо в каждом случае водород, метил или этил.

38. Соединение по любому одному из пп.32-37, где X^1 представляет собой $-C(O)N(H)-\psi$.

39. Соединение по любому одному из пп.32-38, где в любом случае Y^2 представляет собой независимо C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил или гидроксил.

40. Соединение по любому одному из пп.32-39, где в любом случае Y^2 представляет собой независимо C_{1-3} алкил.

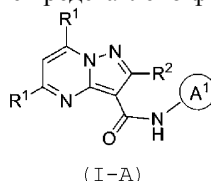
41. Соединение по любому одному из пп.32-40, где Y^1 представляет собой $-O$ -бутил, $-O$ -пентил или

-О-гексил.

42. Соединение по любому одному из пп.32-41, где A^1 представляет собой C_{5-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 .

43. Соединение по любому одному из пп.32-42, где A^1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный один раз с помощью Y^1 и 0-1 раз с помощью Y^2 .

44. Соединение по п.32, где соединение представлено формулой I-A



или его фармацевтически приемлемой солью, где

R^1 представляет собой независимо метил, циклопропил или изопропил;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой независимо в каждом случае водород или C_{1-4} алкил;

A^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который замещен 1 или 2 раза с помощью Y^1 и 0, 1, 2 или 3 раза с помощью Y^2 ;

Y^1 представляет собой -O-(C_{1-7} алкил) и

Y^2 представляет собой независимо в каждом случае C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} гидроксиалкил, гидроксил, C_{1-6} алкоксил, циано, азидо, $-N(R^3)_2$, $-(C_{1-6}$ алкилен)-(5-6-членный гетероцикл), $-(C_{1-6}$ алкилен)- CO_2R^3 или C_{1-6} галогеналкилзамещенный C_{3-6} циклоалкил.

45. Соединение по п.44, где R^1 представляет собой метил.

46. Соединение по п.44 или 45, где в любом случае Y^2 представляет собой независимо C_{1-3} алкил, галоген или C_{1-3} галогеналкил.

47. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Гоше, болезни Паркинсона и болезни телец Леви, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп.18-30 и 32-46 или фармацевтической композиции по любому одному из пп.1-17 и 31 для лечения заболевания.

48. Способ по п.47, где заболевание представляет собой болезнь Гоше.

49. Способ по п.47, где заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

50. Способ по п.47, где заболевание представляет собой болезнь телец Леви.

51. Способ по любому одному из пп.47-50, где пациентом является человек.

