

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292111 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.02

(22) Дата подачи заявки
2021.01.12

(51) Int. Cl. *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/960,412; 63/074,388

(32) 2020.01.13; 2020.09.03

(33) US

(86) PCT/US2021/013077

(87) WO 2021/146192 2021.07.22

(71) Заявитель:
ВЕРДЖ АНАЛИТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Роузен Марк Д., Галеммо, мл.,
Роберт А., Лян Вэйлин, Копек Брайан,
Чхон Айрин Й., Роудз Джейн (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами киназ PIKfyve, применимыми для лечения неврологических заболеваний, поддающихся лечению путем ингибирования PIKfyve. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к способам лечения с использованием таких соединений.

A1

202292111

202292111

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574942EA/025

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке U.S. № 62/960412, поданной 13 января 2020 г., и предварительной заявке U.S. № 63/074388, поданной 3 сентября 2020 г., раскрытия каждой из которых во всей их полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами фосфоинозитидкиназы, в частности, ингибиторами содержащей палец типа FYVE фосфоинозитидкиназы ("PIKfyve") и поэтому применимы для лечения заболеваний центральной нервной системы. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к способам получения таких соединений.

Уровень техники

[0003] Фосфоинозитидкиназы (PIKs) катализируют фосфорилирование фосфатидилинозита, который является компонентом мембран эукариотных клеток, и родственных фосфолипидов, называемых фосфоинозитами. Фосфоинозитиды участвуют в регуляции разных клеточных процессов, включая пролиферацию, выживание клеток, организацию цитоскелета, миграцию везикул, перенос глюкозы и функцию тромбоцитов. Fruman et al., "Phosphoinositide Kinases", Ann. Review. Biochem. 1998, 67, 481-507. Фосфорилированные производные фосфатидилинозита регулируют функции цитоскелета и миграцию мембран и передачу сигналов рецепторов путем рекрутинга комплексов белков в клетку и мембраны эндосом.

[0004] Содержащая палец типа FYVE фосфоинозитидкиназа (PIKfyve; также известная, как фосфатидилинозит-3-фосфат-5-киназа типа III или PI3KIII) убиквитарно экспрессирует PIK с помощью липидной и протеинкиназной активности. При своей активности в качестве липидкиназы этот фермент фосфорилирует положение D-5 в эндосомном фосфатидилинозите и фосфатидилинозит-3-фосфат (PI3P) с образованием соответствующих аналогов 5-фосфатфосфолипида. Shisheva et al., Cell Biol. Int. 2008, 32(6), 591. Установлено, что PI3P в клеточных мембранах играет роль в транспорте белков, разложении белков и аутофагии. Nascimbeni et al., FEBS J. 2017, 284, 1267-1278. PIKfyve регулирует гомеостаз эндомембраны и играет роль в биогенезе эндосомных везикул-переносчиков из ранних эндосом. Увеличенная структура эндосома/лизосома наблюдалась в клетках, экспрессирующих доминантно негативную PIKfyve или siRNA. Ikononov et al., J. Biol. Chem. 2001, 276(28), 26141-26147; Rutherford et al., J. Cell Sci. 2006, 119, 3944-3957. Ингибирование PIKfyve активно увеличивает содержание PI3P, стимулируя аутофагию и улучшая состояние двигательных нейронов. Фосфорилированные инозитиды, продуцируемые с помощью PIKfyve, локализованы в

разных клеточных мембранах и органеллах, что согласуется с разными функциями PIKfyve транспорта эндосом, гомеостаза эндомембраны и биогенеза эндосомных везикул-переносчиков (ECV)/мультивезикулярных тел (MVB) из ранних эндосом. Кроме того, PIKfyve необходим для эндоцитарно-вакуолярного пути и транспорта ядер. Таким образом, PIKfyve способствует поддержанию надлежащей морфологии эндосом и лизосом.

[0005] В клетках млекопитающего содержание PI3P регулируется взаимными активностями PIKfyve и фосфатазы FIG4, фосфоинозитид-5-фосфатазы (FIG4). Zolov et al., "In vivo, Pikfyve generates PI(3,5)P₂, which serves as both signaling lipid and the major precursor for PI5P", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109(43), 17472-17477. Обычно FIG4 локализована на цитоплазматической поверхности эндолизосомных везикул в комплексе. Ингибирование PIKfyve имитирует сверхэкспрессию FIG4, тем самым увеличивая содержание PI3P, стимулируя аутофагию и улучшая состояние двигательных нейронов. Многие заболевания коррелируют с дефицитом FIG4, таким как вредные мутации FIG4 или ослабление функции FIG4, и поэтому пригодны в качестве целевых заболеваний для лечения ингибиторами PIKfyve, включая боковой амиотрофический склероз (ALS), первичный боковой склероз (PLS), болезнь Шарко-Мари-Тута (включая тип 4J (CMT4J)) и синдром Юниса-Варона.

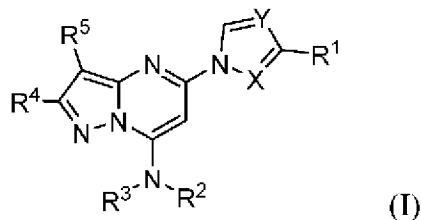
[0006] Типичными заболеваниями, связанными с дефицитом FIG4, являются боковой амиотрофический склероз (ALS), первичный боковой склероз (PLS), болезнь Шарко-Мари-Тута (включая тип 4J (CMT4J)), синдром Юниса-Варона, полимикрогирия (включая полимикрогирию с припадками), височно-затылочная полимикрогирия, болезнь Пика, болезнь Паркинсона, болезнь Паркинсона с тельцами Леви, слабоумие с тельцами Леви, болезнь телец Леви, лобно-височное слабоумие, болезни с нейрональными внутриядерными включениями полиглутамина и внутриядерными тельцами включения, болезнь Маринеско и тельца Хирано, болезнь Альцгеймера, нейродегенерация, губчатая нейродегенерация, аутофагия, периферическая невропатия, лейкоэнцефалопатия, двигательная невропатия, сенсорная невропатия. Bharadwaj et al., *Hum. Mol. Genet.* 2016, 25(4), 682-692.

[0007] Ингибиторы PIKfyve применимы для целого ряда неврологических нарушений, таких как тауопатии (включая, но не ограничиваясь только ими, болезнь Альцгеймера, прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальный синдром, лобно-височные слабоумия, и хроническая травматическая энцефалопатия), травматическое повреждение головного мозга (ТБИ), ишемия головного мозга, ALS, лобно-височное слабоумие (FTD), синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, рассеянный склероз, СМТ, болезни накопления лизосом (включая, но не ограничиваясь только ими, болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика С, болезнь Тея-Сакса и муколипидоз типа IV), а также разные типы невропатии. Другие терапевтические мишени для вмешательства с помощью ингибиторов PIKfyve включают болезнь Гентингтона и психические нарушения (такие как

ADHD, шизофрения, расстройства настроения включая, но не ограничиваясь только ими, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство I и биполярное расстройство II). Gardiner et al., "Prevalence of carriers of intermediate и pathological polyglutamine disease-associated alleles among large population-based cohorts", JAMA Neurol. 2019, 76(6), 650-656; PCT Publ. No. WO2016/210372; US Publ. No. US2018/0161335.

Сущность изобретения

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I):



где:

если X означает N, то Y означает CR^a, если Y означает N, то X означает CH;

один из R^a и R¹ означает H и второй означает фенил или гетероарил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^d;

где каждый заместитель R^d независимо означает C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкенил, C₁₋₄-алкинил,

-O-C₁₋₄-алкил, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, азидную группу, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-галогеналкил, -NR^gR^h, -NR^gC(=O)R^h, -NR^gC(=O)NR^gR^h, -NR^gC(=O)OR^h, =NOR^g, -NR^gS(=O)₁₋₂R^h, -NR^gS(=O)₁₋₂NR^gR^h, =NSO₂R^g, -C(=O)R^g, -C(=O)OR^g, -OC(=O)OR^g, -OC(=O)R^g, -C(=O)NR^gR^h, -OC(=O)NR^gR^h, -OR^g, -SR^g, -S(=O)R^g, -S(=O)₂R^g, -OS(=O)₁₋₂R^g, -S(=O)₁₋₂OR^g, -S(=O)₁₋₂NR^gR^h, фенил, -C₁₋₄-алкилфенил, моноциклический циклоалкил, -C₁₋₄-алкилциклоалкил, моноциклический гетероциклоалкил или моноциклический гетероарил;

где каждый фенил, моноциклический циклоалкил, моноциклический гетероциклоалкил или моноциклический гетероарил в R^d необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^e;

где каждый заместитель R^e независимо означает C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкенил, C₁₋₄-алкинил, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, азидную группу, -OH, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил или -O-C₁₋₄-галогеналкил;

R^g и R^h все независимо означают H или C₁₋₄-алкил;

или R^g и R^h вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют моноциклический циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁₋₄-алкилом;

где каждый из R² и R³ означает H или означает C₁₋₄-алкил, циклоалкил, C₁₋₄-алкилциклоалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил или R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^j;

где каждый заместитель R^j независимо означает C_{1-4} -алкил, оксогруппу, -ОН, - NR^kR^l , галоген, галоген- C_{1-4} -алкил, -О- C_{1-4} -алкил или -О- C_{1-4} -галогеналкил;

где R^k и R^l все независимо означают Н или C_{1-4} -алкил;

R^4 означает -C(O) NR^xR^y или означает фенил или гетероарил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^z ;

где R^x означает Н или C_{1-4} -алкил и R^y означает Н, C_{1-4} -алкил, -О- C_{1-4} -алкил, -SO₂- C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкил-SO₂- R^r , моноциклический циклоалкил, - C_{1-4} -алкил(моноциклический циклоалкил), моноциклический гетероциклил, -О-моноциклический гетероциклил или моноциклический гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^o ;

или R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом;

где каждый R^r означает C_{1-4} -алкил или - NR^pR^q ; и

каждый заместитель R^z независимо означает C_{1-4} -алкил, галоген, -ОН или -О- C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкил- NR^mR^n , C(O)NHC₁₋₄-алкил- NR^mR^n , или - NR^mR^n ;

где R^m и R^n все независимо означают Н, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -алкил- NR^pR^q , или R^m и R^n вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^o ;

где каждый заместитель R^o независимо означает C_{1-4} -алкил, -ОН, -О- C_{1-4} -алкил, галоген, цианогруппу или - NR^pR^q ;

где R^p и R^q все независимо означают Н или C_{1-4} -алкил или R^p и R^q вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; и

R^5 означает Н, C_{1-4} -алкил, галоген, -ОН или -О- C_{1-4} -алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 2. Соединение по варианту осуществления 1, где Х означает СН и Y означает N.

Вариант осуществления 3. Соединение по варианту осуществления 1, где Х означает N и Y означает CR^a.

Вариант осуществления 4. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a означает Н, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

Вариант осуществления 5. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a означает Н или метил.

Вариант осуществления 6. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a означает Н.

Вариант осуществления 7. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a или R¹ означает необязательно замещенный фенил.

Вариант осуществления 8. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a или R¹ означает необязательно замещенный моноциклический гетероарил.

Вариант осуществления 9. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a или R^1 означает необязательно замещенный пиррол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, фуран, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиридин, пиримидин, пиразин или пиридазин.

Вариант осуществления 10. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a или R^1 означает необязательно замещенный пиридин или пиримидин.

Вариант осуществления 11. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a или R^1 означает необязательно замещенный пиридин.

Вариант осуществления 12. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a или R^1 замещен одним R^d и R^d означает C_{1-4} -алкил или галоген.

Вариант осуществления 13. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a или R^1 замещен одним R^d и R^d означает метил, NH_2 , фтор, хлор или бром.

Вариант осуществления 14. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a или R^1 означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-4} -алкил, $-CF_3$, фтор, хлор, бром, $-OCH_3$ и $-OCF_3$.

Вариант осуществления 15. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a или R^1 означает незамещенный фенил или толил.

Вариант осуществления 16. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a или R^1 означает незамещенный фенил или м-толил.

Вариант осуществления 17. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a или R^1 означает незамещенный пиридил.

Вариант осуществления 18. Соединение по варианту осуществления 1, где R^a или R^1 означает 4-пиридил.

Вариант осуществления 19. Соединение по варианту осуществления 1, где R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-1,1-диоксид или -2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^j .

Вариант осуществления 20. Соединение по варианту осуществления 1, где R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^j .

Вариант осуществления 21. Соединение по варианту осуществления 1, где каждый заместитель R^j независимо означает метил, гидроксигруппу, $-OCH_3$, оксогруппу, галоген, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

Вариант осуществления 22. Соединение по варианту осуществления 1, где R^k и R^1 все независимо означают H или метил.

Вариант осуществления 23. Соединение по варианту осуществления 1, где R^4 означает необязательно замещенный фенил.

Вариант осуществления 24. Соединение по варианту осуществления 1, где R^4 означает необязательно замещенный гетероарил.

Вариант осуществления 25. Соединение по варианту осуществления 1, где R^4 означает необязательно замещенный пиразол, тиазол, оксазол, пиридин или пиримидин.

Вариант осуществления 26. Соединение по варианту осуществления 1, где R^4 означает необязательно замещенный пиридин.

Вариант осуществления 27. Соединение по варианту осуществления 1, где R^4 означает пиридил.

Вариант осуществления 28. Соединение по варианту осуществления 1, где R^4 означает 4-пиридил.

Вариант осуществления 29. Соединение по варианту осуществления 1, где R^4 необязательно замещен одним или двумя заместителями R^z .

Вариант осуществления 30. Соединение по варианту осуществления 1, где R^4 означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-4} -алкил, $-CF_3$, фтор, хлор, $-OCH_3$ и $-OCF_3$.

Вариант осуществления 31. Соединение по варианту осуществления 1, где R^4 означает $-C(O)NR^xR^y$.

Вариант осуществления 32. Соединение по варианту осуществления 1, где R^x означает H.

Вариант осуществления 33. Соединение по варианту осуществления 1, где R^x означает метил или этил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o .

Вариант осуществления 34. Соединение по варианту осуществления 1, где R^x означает метил.

Вариант осуществления 35. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает H.

Вариант осуществления 36. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает C_{1-4} -алкил, $-C_{1-4}$ -алкил(моноциклический циклоалкил), моноциклический циклоалкил, моноциклический гетероциклоалкил, моноциклический гетероциклил, -О-моноциклический гетероциклил, $-O-C_{1-4}$ -алкил, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o .

Вариант осуществления 37. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает C_{1-4} -алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o .

Вариант осуществления 38. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает метил, этил, пропил или изопропил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^o .

Вариант осуществления 39. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает метил, этил, изопропил, метоксиэтил, диметоксипропанол, (диметиламино)этил или (диметиламино)бутил.

Вариант осуществления 40. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y

означает метоксигруппу.

Вариант осуществления 41. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает $-SO_2$ -метил.

Вариант осуществления 42. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает моноциклический циклоалкил или $-C_{1-2}$ -алкил(моноциклический циклоалкил), каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^o .

Вариант осуществления 43. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o .

Вариант осуществления 44. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^o .

Вариант осуществления 45. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает циклопропил.

Вариант осуществления 46. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает цикlopентил.

Вариант осуществления 47. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклопропилметил, 1-циклопропилэтил, 2-циклопропилэтил, циклобутилметил или цикlopентилметил.

Вариант осуществления 48. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает моноциклический гетероцикл или $-O$ -моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o .

Вариант осуществления 49. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает необязательно замещенный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, оксетанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил или оксетанилоксигруппу.

Вариант осуществления 50. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает оксетанил или оксетанилоксигруппу.

Вариант осуществления 51. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o .

Вариант осуществления 52. Соединение по варианту осуществления 1, где R^y означает необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^o , и R^o означает метил.

Вариант осуществления 53. Соединение по варианту осуществления 1, где R^x означает метил и R^y означает метил, этил, циклопропил, метоксигруппу или цикlopентил.

Вариант осуществления 54. Соединение по варианту осуществления 1, где R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом.

Вариант осуществления 55. Соединение по варианту осуществления 1, где R^x и R^y

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклический гетероциклический, необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом.

Вариант осуществления 56. Соединение по варианту осуществления 1, где R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, каждый необязательно замещен метилом.

Вариант осуществления 57. Соединение по варианту осуществления 1, где каждый R^z независимо означает C_{1-4} -алкил, галоген, -ОН, -ОС $_{1-4}$ -алкил, C_{1-4} -алкил- NR^mR^n или - NR^mR^n .

Вариант осуществления 58. Соединение по варианту осуществления 1, где каждый R^z независимо означает метил, -ОН, галоген или -ОСН $_3$.

Вариант осуществления 59. Соединение по варианту осуществления 1, где R^z означает C_{2-3} -алкил, замещенный с помощью - NR^mR^n .

Вариант осуществления 60. Соединение по варианту осуществления 1, где R^m и R^n все независимо означают Н или C_{1-4} -алкил.

Вариант осуществления 61. Соединение по варианту осуществления 1, где R^m и R^n все означают метил.

Вариант осуществления 62. Соединение по варианту осуществления 1, где R^m и R^n вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклический гетероциклический, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^o .

Вариант осуществления 63. Соединение по варианту осуществления 1, где R^m и R^n вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин или тиоморфолин-1,1-диоксид, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями R^o .

Вариант осуществления 64. Соединение по варианту осуществления 1, где R^m и R^n вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидин, пиперидин, пиперазин, или морфолин, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями R^o .

Вариант осуществления 65. Соединение по варианту осуществления 1, где каждый заместитель R^o означает C_{1-4} -алкил.

Вариант осуществления 66. Соединение по варианту осуществления 1, где каждый заместитель R^o означает -ОН.

Вариант осуществления 67. Соединение по варианту осуществления 1, где каждый заместитель R^o означает - NR^pR^q .

Вариант осуществления 68. Соединение по варианту осуществления 1, где R^p и R^q все независимо означают Н или метил.

Вариант осуществления 69. Соединение по варианту осуществления 1, где R^p и R^q вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический.

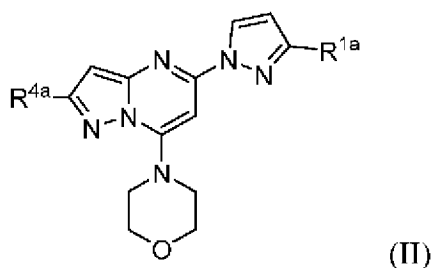
Вариант осуществления 70. Соединение по варианту осуществления 1, где R^p и R^q

вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил-6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил.

Вариант осуществления 71. Соединение по варианту осуществления 1, где R^5 означает Н, метил, этил, хлор, бром, фтор, -ОН или -OCH₃.

Вариант осуществления 72. Соединение по варианту осуществления 1, где R^5 означает Н.

Вариант осуществления 73. Соединение формулы (II):



где

R^{1a} означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C₁₋₄-алкил, CO₂R^p, -C(O)NR^pR^q, фтор, хлор, бром, NH₂ и -OCH₃; и

R^{4a} означает -C(O)NR^xR^y или означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C₁₋₄-алкил, -CF₃, фтор, хлор, -OCH₃ и -OCF₃;

где R^x означает Н или C₁₋₄-алкил и R^y означает Н, C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил, -SO₂-C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкил-SO₂-R^r, моноциклический циклоалкил, -C₁₋₄-алкил(моноциклический циклоалкил), моноциклический гетероцикл, -O-моноциклический гетероцикл или моноциклический гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C₁₋₄-алкил, -ОН, -OC₁₋₄-алкил, галоген или цианогруппу или -NR^pR^q;

где каждый R^r означает C₁₋₄-алкил или -NR^pR^q;

где R^p и R^q все независимо означают Н или C₁₋₄-алкил;

или R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный C₁₋₄-алкилом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант осуществления 74. Соединение, выбранное из группы, включающей:

7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)-N-(3-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин;

7-морфолино-N-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин;

7-морфолино-N-[5-(о-толил)-1H-пиразол-3-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин;

7-морфолино-N-[3-(м-толил)-1H-пиразол-5-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-

а]пиримидин-5-амин;

N-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-7-морфолино-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-

а]пиримидин-5-амин;

7-морфолино-2-(4-пиридил)-N-[5-(4-пиридил)-1Н-пиразол-3-ил]пиразоло[1,5-

а]пиримидин-5-амин;

1-(7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин;

1-(7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-(о-толил)-1Н-пиразол-5-амин;

4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(4-пиридил)-5-[4-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(4-метилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(4-пиридил)-5-[3-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-метилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-(2-(пиридин-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин;

4-(2-(пиридин-2-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин;

N-этил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-циклопропил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-циклопропилэтил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-циклопропилэтил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(2-метоксиэтил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N,N-диметил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-

а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-этил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-

а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-циклопропил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(циклопропилметил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

азетидин-1-ил(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон;

(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон;

(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(пиперидин-1-ил)метанон;

морфолино(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон;

(4-метилпиперазин-1-ил)(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон;

N-метокси-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-метокси-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(метилсульфонил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-циклопентил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-циклопентил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-изопропил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(2-(диметиламино)этил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(4-(диметиламино)бутил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

7-морфолино-N-(оксетан-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

7-морфолино-N-(оксетан-3-илметил)-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-

пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон;

(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)метанон;

7-морфолино-N-(оксетан-3-илокси)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-[(3S)-1-метил-3-пиперидил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(1-метил-4-пиперидил)-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(1-метил-4-пиперидил)-7-морфолино-5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

7-морфолино-5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-N-тетрагидропиран-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

4-[5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-пиримидин-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-пиримидин-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

3-[7-морфолино-5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин;

5-[7-морфолино-5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин;

4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиримидин-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-

ил]морфолин;

4-[2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиримидин-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиримидин-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

3-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин;

5-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(2-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

N-изопропил-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-[(1R)-1-циклопропилэтил]-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

7-морфолино-N-(оксетан-3-илметил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-циклопентил-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(2-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

N-изопропил-7-морфолино-5-(4-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

4-[2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиазин-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

N,N-диметил-2-[3-метил-5-[7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

4-[2-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-

а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-

а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(1,5-диметилпиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-

а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(1,5-диметилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-

а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиридазин-3-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

метил-N-[[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метил]карбамат;

N-[[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метил]пропанамид;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(2-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(6-метил-2-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(4-метил-2-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

2-[3-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-N, N-диметилэтанамин;

5-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

2-[3-[5-[3-(3-метоксифенил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-N, N-диметилэтанамин;

4-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-2-(1-метилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(5-метил-3-пиридил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-

ил]пиримидин-2-амин;

4-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(3-бромфенил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(3-метоксифенил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(6-метил-2-пиридил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

6-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин;

4-[2-(3-метилизоксазол-5-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-тиазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-тиазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

метил-3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензоат;

3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензамид;

3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензонитрил;

4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-оксазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(3-метилизоксазол-5-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензойную кислоту; и

4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-[3-[3-(тридейтериометил)фенил]пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

и его фармацевтически приемлемые соли.

Вариант осуществления 75. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение и/или фармацевтически приемлемую соль по любому из вариантов осуществления 1-74 или 87 и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Вариант осуществления 76. Способ ингибирования киназы PIKfyve у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-74 или 87, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 75.

Вариант осуществления 77. Способ лечения неврологического заболевания, связанного с активностью PIKfyve, у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-74 или 87, или фармацевтической композиции по варианту осуществления 75.

Вариант осуществления 78. Способ по варианту осуществления 77, где неврологическим заболеванием является боковой амиотрофический склероз (ALS), первичный боковой склероз (PLS), болезнь Шарко-Мари-Тута (CMT; включая тип 4J (CMT4J)) и синдром Юниса-Варона, аутофагия, полимикрогирия (включая полимикрогирию с припадками), височно-затылочная полимикрогирия, болезнь Пика, болезнь Паркинсона, болезнь Паркинсона с тельцами Леви, слабоумие с тельцами Леви, болезнь телец Леви, лобно-височное слабоумие, болезни с нейрональными внутриядерными включениями полиглутамина и внутриядерными тельцами включения, болезнь Маринеско и тельца Хирано, тауопатия, болезнь Альцгеймера, нейродегенерация, губчатая нейродегенерация, периферическая невропатия, лейкоэнцефалопатия, болезнь телец включения, прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальный синдром, хроническая травматическая энцефалопатия, травматическое повреждение головного мозга (TBI), ишемия головного мозга, синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, рассеянный склероз, лизосомная болезнь накопления, болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика С, болезнь Тея-Сакса и муколипидоз типа IV, невропатия, болезнь Гентингтона, психическое нарушение, ADHD, шизофрения, расстройство настроения, большое депрессивное расстройство, депрессия, биполярное расстройство I или биполярное расстройство II.

Вариант осуществления 79. Способ по варианту осуществления 78, где заболеванием является ALS, FTD, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона или CMT.

Вариант осуществления 80. Способ по варианту осуществления 79, где заболеванием является ALS.

Вариант осуществления 81. Способ по варианту осуществления 78, где заболеванием является тауопатия, такая как болезнь Альцгеймера, прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальный синдром, лобно-височное слабоумие или хроническая травматическая энцефалопатия.

Вариант осуществления 82. Способ по варианту осуществления 78, где

заболеванием является лизосомная болезнь накопления, такая как болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика С, болезнь Тея-Сакса или муколипидоз типа IV.

Вариант осуществления 83. Способ по варианту осуществления 78, где заболеванием является психическое нарушение, такое как ADHD, шизофрения, или расстройства настроения, такие как большое депрессивное расстройство, депрессия, биполярное расстройство I или биполярное расстройство II.

Вариант осуществления 84. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-74 или 87 для применения в качестве лекарственного средства.

Вариант осуществления 85. Соединение по варианту осуществления 84, где соединение используют для лечения неврологического заболевания, поддающегося лечению путем ингибирования киназы PIKfyve.

Вариант осуществления 86. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-74 или 87 для приготовления лекарственного средства для лечения у субъекта неврологического заболевания, когда PIKfyve способствует патологии и/или симптоматике заболевания.

Вариант осуществления 87. Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления 1-74, где один или большее количество атомов водорода, присоединенных к атомам углерода соединения, заменены атомами дейтерия.

Подробное описание изобретения

[0008] Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, определены для задач настоящего изобретения и обладают следующими значениями.

[0009] "Алкил" означает линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, например, метил, этил, пропил, 2-пропил, бутил (включая все изомерные формы), пентил (включая все изомерные формы) и т. п.

[0010] "Алкилен" означает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода если не указано иное например, метилен, этилен, пропилен, 1-метилпропилен, 2-метилпропилен, бутилен, пентилен и т. п.

[0011] "Алкилсульфонил" означает радикал $-\text{SO}_2\text{R}$, где R означает алкил, определенный выше, например, метилсульфонил, этилсульфонил и т. п.

[0012] "Аминогруппа" означает $-\text{NH}_2$.

[0013] "Алкоксигруппа" означает радикал $-\text{OR}$, где R означает алкил, определенный выше, например, метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу или 2-пропоксигруппу, н-, изо- или трет-бутоксигруппу и т. п.

[0014] "Алкоксиалкил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или разветвленный одновалентный

углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, замещенный алкоксигруппой (в одном варианте осуществления одной или двумя алкоксигруппами), определенной выше, например, 2-метоксиэтил, 1-, 2- или 3-метоксипропил, 2-этоксиэтил и т. п.

[0015] "Алкоксикарбонил" означает радикал $-C(O)OR$, где R означает алкил, определенный выше, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил и т. п.

[0016] "Ацил" означает радикал $-COR$, где R означает алкил, галогеналкил или циклоалкил, например, ацетил, пропионил, циклопропилкарбонил и т. п. Если R означает алкил, радикал также называется в настоящем изобретении, как алкилкарбонил.

[0017] "Циклоалкил" означает циклический насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 10 атомов углерода, где один или два атома углерода могут быть замещены оксогруппой, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил и т. п.

[0018] "Карбоксигруппа" означает $-COOH$.

[0019] "Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод; в одном варианте осуществления фтор или хлор.

[0020] "Галогеналкил" означает алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или одним - пятью атомами галогена (в одном варианте осуществления фтором или хлором), включая замещенные разными галогенами, например, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_2$ и т. п. Если алкил замещен только фтором, он может называться в настоящем изобретении, как фторалкил.

[0021] "Галогеналкоксигруппа" означает $-OR$ радикал где R означает галогеналкил, определенный выше например, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ и т. п. Если R означает галогеналкил, где алкил замещен только фтором, он может называться в настоящем изобретении, как фторалкоксигруппу.

[0022] "Гидроксиалкил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, замещенный одной или двумя гидроксигруппами, при условии, что, если содержатся две гидроксигруппы, они не находятся на одном атоме углерода. Типичные примеры включают, но не ограничиваются только ими, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидроксибутил, 3-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 2,3-дигидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксибутил, 3,4-дигидроксибутил и 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил. Другие примеры включают, но не ограничиваются только ими, 2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил и 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил.

[0023] "Гетероциклил" означает насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую или бициклическую группу (конденсированное бициклическое или мостиковое бициклическое или спиросочлененное соединения), содержащую от 4 до 10 кольцевых атомов, в которой один или два кольцевых атома являются гетероатомами,

выбранными из группы, включающей N, O и S(O)_n, где n является целым числом, равным от 0 до 2, остальными кольцевыми атомами является атом C. Кроме того, один или два кольцевых атома углерода в гетероциклическом кольце необязательно могут быть заменены группой -CO-. Точнее, термин гетероциклический включает, но не ограничивается только ими, оксетанил, пирролидиновую группу, пиперидиновую группу, гомопиперидиновую группу, 2-оксопирролидинил, 2-оксопиперидинил, морфолиновую группу, пиперазиновую группу, тетрагидропиранил, тиоморфолиновую группу, гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-6(2H)-онил, тетрагидро-1H-оксазоло[3,4-а]пиазин-3(5H)-онил, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-ил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-ил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил и т. п. Если гетероциклическое кольцо является ненасыщенным, оно может содержать одну или две кольцевых двойных связи при условии, что кольцо не является ароматическим.

[0024] "Гетероциклический алкил" или "гетероциклоалкил" означает -(алкилен)-R радикал, где R означает гетероциклическое кольцо, определенное выше, например, тетрагидрофуранилметил, пиперазинилметил, морфолинилэтил и т. п.

[0025] "Гетероциклоаминогруппа" означает насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу, содержащую от 4 до 8 кольцевых атомов, в которой один или два кольцевых атома являются гетероатомами, выбранными из группы, включающей N, O или S(O)_n, где n является целым числом, равным от 0 до 2, остальными кольцевыми атомами является атом C при условии, что по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой N. Кроме того, один или два кольцевых атома углерода в гетероциклоаминном кольце необязательно может быть заменен группой -CO-. Если гетероциклоаминное кольцо является ненасыщенным, оно может содержать одну или две кольцевых двойных связи при условии, что кольцо не является ароматическим.

[0026] "Гетероциклоаминоалкил" означает радикал -(алкилен)-R, где R означает гетероциклоаминогруппу, описанную выше.

[0027] "Гетероарил" означает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический радикал, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов, где один или большее количество (в одном варианте осуществления один, два или три) кольцевых атомов являются гетероатомами, выбранными из группы, включающей N, O и S, остальными кольцевыми атомами является атом углерода. Типичные примеры включают, но не ограничиваются только ими, пирролил, тиенил, тиазолил, имидазолил, фуранил, индолил, изоиндолил, оксазолил, изоксазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазолил, тетразолил и т. п.

[0028] "Млекопитающее" при использовании в настоящем изобретении означает одомашненных животных (таких как собаки, кошки и лошади) и людей. В одном варианте осуществления млекопитающим является человек.

[0029] Термин "соль" или "фармацевтически приемлемая соль" означает соли,

образованную из разных органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотами можно образовать с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых можно образовать соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, из которых можно образовать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения с основаниями можно образовать с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых можно образовать соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и т. п. Органические основания, из которых можно образовать соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п., в частности, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль присоединения с основанием выбрана из числа солей аммония, калия, натрия, кальция и магния. Следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительная информация о подходящих фармацевтически приемлемых солях приведена в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

[0030] "Оксогруппа" означает группу $=O$ и "карбонил" означает группу $>C(O)$.

[0031] "Необязательный" или "необязательно" означает, что описываемое после этого событие или обстоятельство может, но не должно осуществиться и это описание включает случаи, когда событие или обстоятельство осуществляется, и случаи, когда оно не осуществляется. Например, "гетероциклическая группа, необязательно замещенная алкильной группой" означает, что алкил может но не должен содержаться, и описание включает ситуации, когда гетероциклическая группа замещена алкильной группой, и ситуации, когда гетероциклическая группа не замещена алкилом.

[0032] Выражения "парентеральное введение" и "введение парентерально" при использовании в настоящем изобретении означает режимы введения кроме энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, без наложения ограничений, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, внутриболоочечную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, внутритрахеальную, подкожную, подкутикулярную,

внутрисуставную, подкапсулярную, субарахноидальную, внутривerteбальную и надчревную инъекцию и вливание.

[0033] Выражение "фармацевтически приемлемое" используется в настоящем изобретении для указания соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые по результатам тщательной медицинской клинической оценки пригодны для применения при соприкосновении с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других затруднений или осложнений при разумном отношении польза/риск.

[0034] Выражение "фармацевтически приемлемый инертный наполнитель" или "фармацевтически приемлемый носитель" при использовании в настоящем изобретении означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или разбавитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, инертный наполнитель, растворитель или капсулирующий материал. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами препарата и не вреден для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу, и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразную трагакантовую камедь; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) инертные наполнители, такие как масло какао и воска для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные реагенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

[0035] "Лечить" или "лечение" заболевания включает:

(1) предупреждение заболевания, например, недопущение развития клинических симптомов заболевания у млекопитающего, на которого могло подействовать заболевание или которое предрасположено к заболеванию, но у которого не ощущаются или не проявляются симптомы заболевания;

(2) подавление заболевания, например, прекращение или ослабление развития заболевания или его клинических симптомов; или

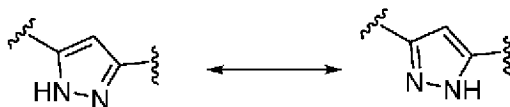
(3) ослабление заболевания, например, обеспечение регрессии заболевания или его клинических симптомов.

[0036] "Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения формулы (I) (или любого из его вариантов осуществления, описанных в настоящем

изобретении), которое при введении млекопитающему для лечения заболевания достаточно для лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" меняется в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести и возраста, массы тела и т. п. подвергающегося лечению млекопитающего.

[0037] Соединения, описанных в настоящем изобретении, в некоторых случаях могут существовать в виде диастереоизомеров, энантиомеров или других стереоизомерных форм. Все хиральные, диастереоизомерные, рацемические формы в виде отдельных форм и их смеси входят в объем настоящего изобретения, если специально не указана конкретная стереохимическая конфигурация или изомерная форма. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие асимметрически замещенный атом, можно выделить в оптически активной, оптически обогащенной, оптически чистой или рацемической формах. В данной области техники хорошо известно, как получить оптически активные формы, например, путем разделения материалов. Разделение стереоизомеров можно провести с помощью хроматографии или путем получения диастереоизомеров и разделения с помощью перекристаллизации или хроматографии, или любой их комбинации. (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates и Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, включена в настоящее изобретение в качестве ссылки). Стереоизомеры также можно получить стереоселективным синтезом.

[0038] Некоторые соединения формулы (I) (или любого из его вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении) и/или их фармацевтически приемлемая соль могут существовать в виде таутомеров и/или геометрических изомеров. Все возможные таутомеры и цис- и транс-изомеры в виде отдельных форм и их смеси входят в объем настоящего изобретения. Например, таутомеры пиразола, приведенные ниже, являются эквивалентными структурами. Подразумевается, что изображение одной такой структуры включает обе структуры.



[0039] Кроме того, при использовании в настоящем изобретении термин алкил включает все возможные изомерные формы указанной алкильной группы, хотя приведено только несколько примеров. Кроме того, если циклические группы, такие как гетероарил, гетероцикл, являются замещенными, они включают все позиционные изомеры.

[0040] Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) (или любого из их вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении) входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, соединения, описанных в настоящем изобретении, включают гидраты и сольваты соединений или их фармацевтически приемлемые соли.

[0041] Настоящее изобретение также включает пролекарства соединений формулы (I) (или любого из их вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении) и/или их фармацевтически приемлемую соль. Термин пролекарство означает ковалентно

связанные носители, которые могут высвобождать активный ингредиент формулы (I) (или любого из его вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении), когда пролекарство вводят млекопитающему. Высвобождение активного ингредиента происходит *in vivo*. Пролекарства можно получить по методикам, известным специалисту в данной области техники. Эти методики обычно модифицируют соответствующие функциональные группы данного соединения. Однако эти модифицированные функциональные группы восстанавливаются в исходные функциональные группы *in vivo* или по стандартным процедурам. Пролекарства соединений формулы (I) (или любого из их вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении) включают соединения, где модифицирована гидроксигруппа, аминогруппа, карбоксигруппа или аналогичная группа. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются только ими сложноэфирные производные (например, ацетат, формиат и бензоат), карбаматы (например, N, N-диметиламинокарбонил) функциональных гидроксигрупп или аминогрупп в соединениях формулы (I), амиды (например, трифторацетиламиногруппу, ацетиламиногруппу и т. п.) и т. п. Пролекарства соединений формулы (I) (или любого из их вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении) и/или их фармацевтически приемлемая соль также входят в объем настоящего изобретения.

[0042] Настоящее изобретение также включает полиморфные формы (аморфные, а также кристаллические) и дейтерированные формы соединений формулы (I) (или любого из их вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении) и/или их фармацевтически приемлемую соль.

[0043] Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, в некоторых вариантах осуществления используют в разных изотопно-обогащенных формах, например, обогащенных с помощью ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В одном предпочтительном варианте осуществления соединение дейтерировано по меньшей мере в одном положении. Такие дейтерированные формы можно получить по методике, описанной в патентах U.S. №№ 5846514 и 6334997. Как описано в патентах U.S. №№ 5846514 и 6334997, дейтерирование может улучшить метаболическую стабильности и/или эффективность и тем самым увеличить длительность воздействия лекарственных средств.

[0044] Если не указано иное, структуры в настоящем изобретении, включают соединения, которые различаются только наличием одного или большего количества изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, обладающие предложенными структурами с тем отличием, что водород заменен на дейтерий или тритий, или углерод заменен на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения.

[0045] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, необязательно обладают не являющимися природными содержаниями изотопов одного или большего количества атомов, которые образуют такие соединения. Например, соединения может быть мечено изотопами, такими как например, дейтерий (^2H), тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или carbon-14 (^{14}C). Замещение изотопами ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , и ^{125}I также все входит в объем

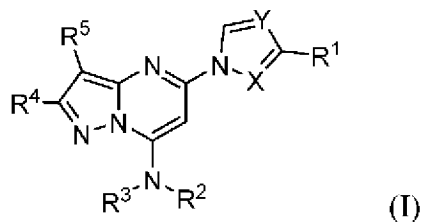
настоящего изобретения. Все изотопные варианты соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, радиоактивные и нерадиоактивные, входят в объем настоящего изобретения.

[0046] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, содержат часть или все атомы ^1H , замещенные атомами ^2H . Методики синтеза содержащих дейтерий соединений известны в данной области техники и включают, только в качестве неограничивающего примера, следующие методики синтеза.

[0047] Дейтерийзамещенные соединения синтезируют по обычным методикам, таким как описанные в: Dean, Denno означает С.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E. Anthony. Synthesis radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[0048] Дейтерированные исходные вещества легко доступны и их получают по методикам синтеза, описанным в настоящем изобретении, и получают для синтеза содержащих дейтерий соединений. Большое количество содержащих дейтерий реагентов и структурных блоков можно приобрести у поставщиков химикатов, таких как Aldrich Chemical Co.

[0049] Одним объектом является соединение формулы (I):



где:

X означает N или CH, Y означает N или CR^a при условии, что, если X означает N, то Y означает CR^a , если Y означает N, то X означает CH;

один из R^a и R^1 означает H и второй означает фенил или гетероарил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^d ;

где каждый заместитель R^d независимо означает C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкенил, C_{1-4} -алкинил, -O- C_{1-4} -алкил, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, азидную группу, галоген- C_{1-4} -алкил, -O- C_{1-4} -галогеналкил, $-\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{OR}^h$, $=\text{NOR}^g$, $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $=\text{NSO}_2\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OR}^g$, $-\text{SR}^g$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^g$, $-\text{OS}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{OR}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, фенил, $-\text{C}_{1-4}$ -алкилфенил, моноциклический циклоалкил, $-\text{C}_{1-4}$ -алкилциклоалкил, моноциклический гетероциклоалкил или моноциклический гетероарил;

где каждый фенил, моноциклический циклоалкил, моноциклический

гетероциклоалкил или моноциклический гетероарил в R^d необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^e ;

где каждый заместитель R^e независимо означает C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкенил, C_{1-4} -алкинил, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, азидную группу, -ОН, галоген- C_{1-4} -алкил, -О- C_{1-4} -алкил или -О- C_{1-4} -галогеналкил;

R^g и R^h все независимо означают Н или C_{1-4} -алкил;

или R^g и R^h вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют моноциклический циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом;

где каждый из R^2 и R^3 означает Н или означает C_{1-4} -алкил, циклоалкил, C_{1-4} -алкилциклоалкил, гетероциклил, гетероциклоалкил или R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^j ;

где каждый заместитель R^j независимо означает C_{1-4} -алкил, оксогруппу, -ОН, - NR^kR^l , галоген, галоген- C_{1-4} -алкил, -О- C_{1-4} -алкил или -О- C_{1-4} -галогеналкил;

где R^k и R^l все независимо означают Н или C_{1-4} -алкил;

R^4 означает -C(O) NR^xR^y или означает фенил или гетероарил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^z ;

где R^x означает Н или C_{1-4} -алкил и R^y означает Н, C_{1-4} -алкил, -О- C_{1-4} -алкил, -SO₂- C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкил-SO₂- R^t , моноциклический циклоалкил, - C_{1-4} -алкил(моноциклический циклоалкил), моноциклический гетероциклил, -О-моноциклический гетероциклил или моноциклический гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^o ;

или R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом;

где каждый R^t означает C_{1-4} -алкил или - NR^pR^q ; и

каждый заместитель R^z независимо означает C_{1-4} -алкил, галоген, -ОН или -О- C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкил- NR^mR^n , C(O)NHC₁₋₄-алкил- NR^mR^n , или - NR^mR^n ;

где R^m и R^n все независимо означают Н, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -алкил- NR^pR^q , или R^m и R^n вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^o ;

где каждый заместитель R^o независимо означает C_{1-4} -алкил, -ОН, -О- C_{1-4} -алкил, галоген, цианогруппу или - NR^pR^q ;

где R^p и R^q все независимо означают Н или C_{1-4} -алкил или R^p и R^q вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; и

R^5 означает Н, C_{1-4} -алкил, галоген, -ОН или -О- C_{1-4} -алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[0050] В некоторых вариантах осуществления X означает СН и Y означает N. В

некоторых вариантах осуществления X означает N и Y означает CR^a . В некоторых вариантах осуществления R^a означает H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^a означает H или метил. В некоторых вариантах осуществления R^a означает H.

[0051] В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает толил. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает м-толил. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает необязательно замещенный пиррол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, фуран, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиридин, пиримидин, пиразин или пиридазин. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает необязательно замещенный пиридин или пиримидин. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает необязательно замещенный пиридин. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает метилпиридин. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 необязательно замещен одним или двумя заместителями R^d .

[0052] В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^d независимо означает C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкенил, C_{1-4} -алкинил, -O- C_{1-4} -алкил, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, азидную группу, галоген- C_{1-4} -алкил, -O- C_{1-4} -галогеналкил, $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $=NOR^g$, $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$, $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $=NSO_2R^g$, $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-OC(=O)OR^g$, $-OC(=O)R^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-S(=O)R^g$, $-S(=O)_2R^g$, $-OS(=O)_{1-2}R^g$, $-S(=O)_{1-2}OR^g$, $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$, фенил, $-C_{1-4}$ -алкилфенил, моноциклический циклоалкил, $-C_{1-4}$ -алкилциклоалкил, моноциклический гетероциклоалкил или моноциклический гетероарил, где фенил, моноциклический циклоалкил, моноциклический гетероциклоалкил и моноциклический гетероарил в R^d каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями R^e . В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^d независимо означает C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкил, фенил, $-C_{1-4}$ -алкилфенил, пиридил, тиофенил, циклоалкил или $-C_{1-4}$ -алкилциклоалкил, где фенил, пиридил и тиофенил каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями R^e . В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^d независимо означает метил, этилизопропил, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, фенил, пиридил, тиофенил, бензил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклопропилметил, циклобутилметил или цикlopентилметил, где фенил, циклоалкил и гетероарил в R^d каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями R^e . В некоторых вариантах осуществления каждый R^d независимо выбран из группы, включающей C_{1-4} -алкил, $-CF_3$, фтор, хлор, $-OCH_3$ и $-OCF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 замещен одним R^d и R^d означает C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 замещен одним R^d и R^d означает метил. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-4} -алкил, $-CF_3$, фтор, хлор, $-OCH_3$

и $-\text{OCF}_3$. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает незамещенный фенил или толил. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает незамещенный фенил или м-толил. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления R^a или R^1 означает 4-пиридил.

[0053] В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^e независимо означает C_{1-4} -алкил, галоген, галоген- C_{1-4} -алкил, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -алкил или $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^e независимо означает метил, $-\text{CF}_3$, фтор, хлор, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCF}_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^d независимо означает метил, этилизопропил, $-\text{CF}_3$, фенил, пиридил, тиофенил, бензил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопропилметил, циклобутилметил или циклопентилметил, где каждый R^e независимо означает метил, $-\text{CF}_3$, фтор, хлор, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

[0054] В некоторых вариантах осуществления R^g и R^h все независимо означают H или метил.

[0055] В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин или тиоморфолин-1,1-диоксид, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^j . В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^j .

[0056] В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^j независимо означает метил, гидроксигруппу, $-\text{OCH}_3$, галоген, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCF}_3$.

[0057] В некоторых вариантах осуществления R^k и R^l все независимо означают H или метил.

[0058] В некоторых вариантах осуществления R^4 означает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает необязательно замещенный пиррол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, фуран, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиридин, пиримидин, пиразин или пиридазин. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает необязательно замещенный пиразол, пиридин или пиримидин. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает необязательно замещенный пиридин. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает пиридил. В некоторых вариантах осуществления R^4 означает 4-пиридил. В некоторых вариантах осуществления R^4 необязательно замещен одним или двумя заместителями R^z . В некоторых вариантах осуществления R^4 означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-4} -алкил, $-\text{CF}_3$, фтор, хлор, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{OCF}_3$.

[0059] В некоторых вариантах осуществления R^4 означает $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$. В

некоторых вариантах осуществления R^x означает Н. В некоторых вариантах осуществления R^x означает метил или этил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o . В некоторых вариантах осуществления R^x означает метил. В некоторых вариантах осуществления R^y означает Н. В некоторых вариантах осуществления R^y означает C_{1-4} -алкил, $-C_{1-4}$ -алкил(моноциклический циклоалкил), моноциклический циклоалкил, моноциклический гетероциклоалкил, моноциклический гетероциклил, $-O$ -моноциклический гетероциклил, $-O-C_{1-4}$ -алкил, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o . В некоторых вариантах осуществления R^y означает C_{1-4} -алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o . В некоторых вариантах осуществления R^y означает метил, этил, пропил или изопропил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^o . В некоторых вариантах осуществления R^y означает метил, этил, изопропил, метоксиэтил, диметоксипропанил, (диметиламино)этил или (диметиламино)бутил. В некоторых вариантах осуществления R^y означает метоксигруппу. В некоторых вариантах осуществления R^y означает $-SO_2$ -метил.

[0060] В некоторых вариантах осуществления R^y означает моноциклический циклоалкил или $-C_{1-2}$ -алкил(моноциклический циклоалкил), каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^o . В некоторых вариантах осуществления R^y означает моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o . В некоторых вариантах осуществления R^y означает циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^o . В некоторых вариантах осуществления R^y означает циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^y означает циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^y означает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопропилметил, 1-циклопропилэтил, 2-циклопропилэтил, циклобутилметил или циклопентилметил. В некоторых вариантах осуществления R^y означает моноциклический гетероциклил или $-O$ -моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o . В некоторых вариантах осуществления R^y означает необязательно замещенный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, оксетанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил или оксетанилосигруппу.

[0061] В некоторых вариантах осуществления R^y означает оксетанил или оксетанилосигруппу. В некоторых вариантах осуществления R^y означает моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o . В некоторых вариантах осуществления где R^y означает необязательно замещенный оксетанилметил или (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил. В некоторых вариантах осуществления R^x означает метил и R^y означает метил, этил, циклопропил, метоксигруппу или циклопентил.

[0062] В некоторых вариантах осуществления R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклический гетероциклоалкил,

необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом. В некоторых вариантах осуществления R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом. В некоторых вариантах осуществления R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил-6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, каждый необязательно замещен метилом.

[0063] В некоторых вариантах осуществления каждый R^z независимо означает C_{1-4} -алкил, галоген, -ОН, -ОС $_{1-4}$ -алкил, C_{1-4} -алкил- NR^mR^n или - NR^mR^n , где каждый алкил означает необязательно замещенный с помощью - NR^mR^n . В некоторых вариантах осуществления каждый R^z независимо означает метил, -ОН, галоген или -ОСН $_3$. В некоторых вариантах осуществления R^z означает C_{2-3} -алкил, замещенный с помощью - NR^mR^n .

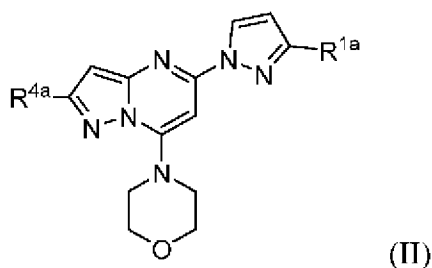
[0064] В некоторых вариантах осуществления R^m и R^n все независимо означают Н или C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^m и R^n все означают метил. В некоторых вариантах осуществления R^m и R^n вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^o . В некоторых вариантах осуществления R^m и R^n вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин или тиоморфолин-1,1-диоксид, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями R^o . В некоторых вариантах осуществления R^m и R^n вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидин, пиперидин, пиперазин, или морфолин, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями R^o .

[0065] В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^o означает C_{1-4} -алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^o означает метил. В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^o означает -ОН. В некоторых вариантах осуществления каждый заместитель R^o означает - NR^pR^q . В некоторых вариантах осуществления R^p и R^q все независимо означают Н или метил.

[0066] В некоторых вариантах осуществления R^p и R^q вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R^p и R^q вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил-6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан.

[0067] В некоторых вариантах осуществления R^5 означает Н, метил, этил, хлор, бром, фтор, -ОН или -ОСН $_3$. В некоторых вариантах осуществления R^5 означает Н.

[0068] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (II):



где

R^{1a} означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-4} -алкил, CO_2R^p , $-C(O)NR^pR^q$, фтор, хлор, бром, NH_2 и $-OCH_3$, ; и

R^{4a} означает $-C(O)NR^xR^y$ или означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-4} -алкил, $-CF_3$, фтор, хлор, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

где R^x означает H или C_{1-4} -алкил и R^y означает H, C_{1-4} -алкил, $-O-C_{1-4}$ -алкил, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкил, C_{1-4} -алкил- SO_2- , R^f , моноциклический циклоалкил, $-C_{1-4}$ -алкил(моноциклический циклоалкил), моноциклический гетероцикл, $-O$ -моноциклический гетероцикл или моноциклический гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-4} -алкил, $-OH$, $-OC_{1-4}$ -алкил, галоген или цианогруппу или $-NR^pR^q$;

где каждый R^f означает C_{1-4} -алкил или $-NR^pR^q$;

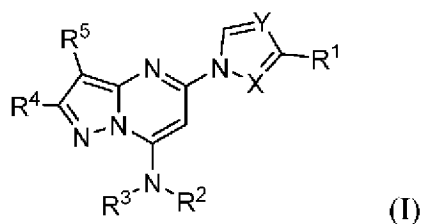
где R^p и R^q все независимо означают H или C_{1-4} -алкил

или R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом;

или его фармацевтически приемлемую соль.

[0069] В некоторых вариантах осуществления R^{1a} означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен метилом или $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} означает фенил или м-толил. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} означает пиридил. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} означает 4-пиридил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен метилом или $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} означает фенил или м-толил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} означает пиридил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} означает 4-пиридил.

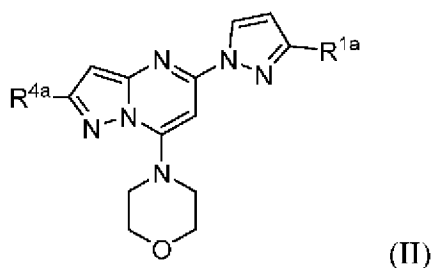
[0070] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы (I):



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X и Y являются такими, как описано в настоящем

изобретении, или

в соединении формулы (II):



где R^{1a} и R^{4a} являются такими, как описано в настоящем изобретении; и

где один или большее количество атомов водорода, присоединенных к атомам углерода соединения, заменены атомами дейтерия.

[0071] В некоторых вариантах осуществления один или большее количество атомов водорода, присоединенных к атомам углерода в R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{1a} или R^{4a} , заменены атомами дейтерия.

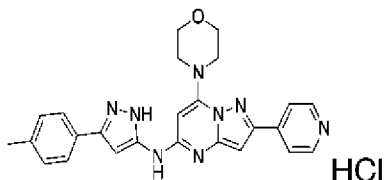
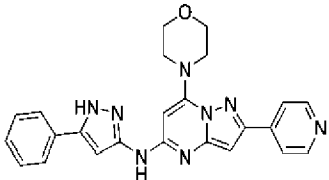
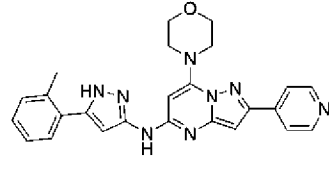
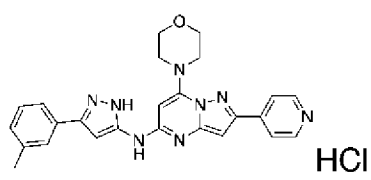
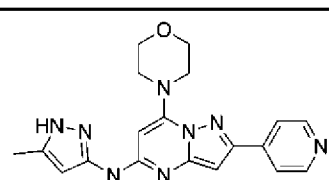
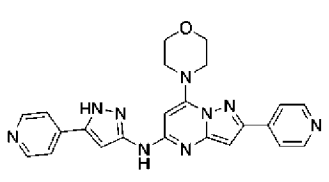
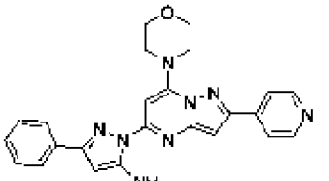
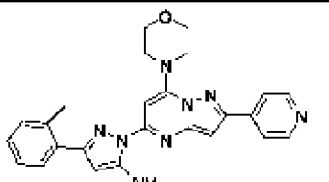
[0072] В некоторых вариантах осуществления один или большее количество атомов водорода, присоединенных к атомам углерода в R^d , R^e , R^g , R^h , R^j , R^k , R^l , R^m , R^n , R^o , R^p , R^q , R^r , R^x , R^y или R^z , заменены атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления одна или большее количество групп R^d , R^e , R^g , R^h , R^j , R^k , R^l , R^m , R^n , R^o , R^p , R^q , R^r , R^x , R^y или R^z означает C_{1-4} -алкильную группу, где один или большее количество атомов водорода, присоединенных к атомам углерода, заменены атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления одна или большее количество групп R^d , R^e , R^g , R^h , R^j , R^k , R^l , R^m , R^n , R^o , R^p , R^q , R^r , R^x , R^y или R^z означает метильную группу, где один или большее количество атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменены атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления одна или большее количество R^d , R^e , R^g , R^h , R^j , R^k , R^l , R^m , R^n , R^o , R^p , R^q , R^r , R^x , R^y , или R^z групп означает $-CD_3$.

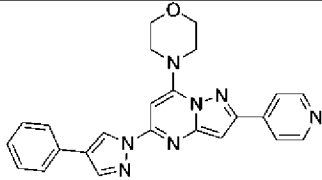
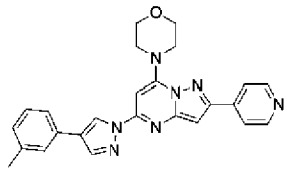
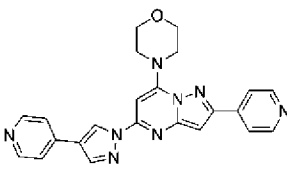
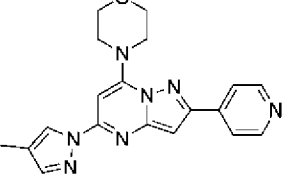
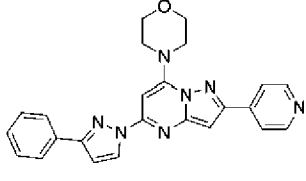
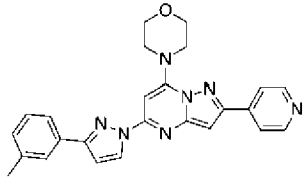
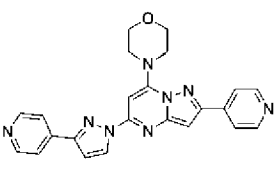
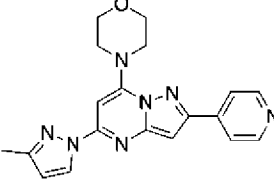
[0073] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или формулы (II) содержит $-D$ вместо по меньшей мере одного $-H$, или заместитель $-CD_3$ вместо по меньшей мере одного CH_3 .

[0074] Например, в 4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-[3-[3-(тридейтериометил)фенил]пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолине (соединение 123) метильная группа фенильного кольца "(м-толил)пиразол-1-ильной" группы в 4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолине (соединение 61) заменена группой $-CD_3$.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, включающей:

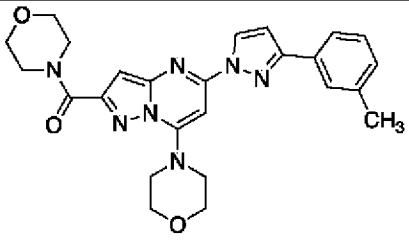
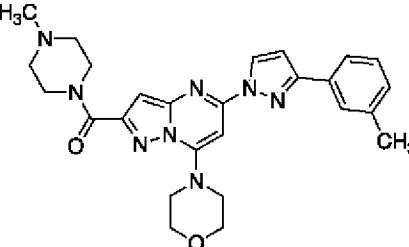
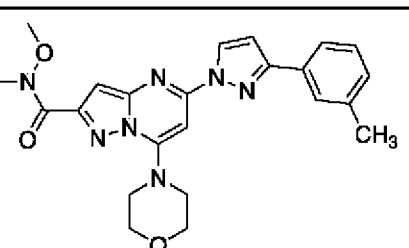
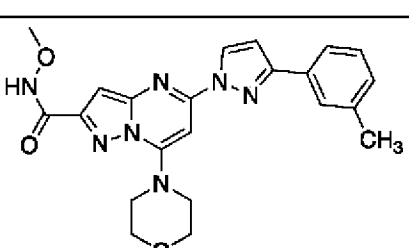
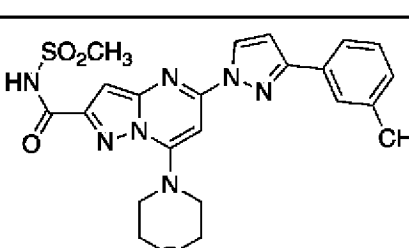
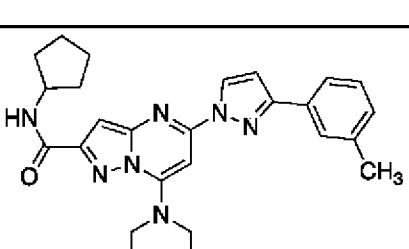
Соединение №	Химическое название	Структура
--------------	---------------------	-----------

1	7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)-N-(3-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амингидрохлорид	
2	7-морфолино-N-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин	
3	7-морфолино-N-[5-(о-толил)-1H-пиразол-3-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин	
4	7-морфолино-N-[3-(м-толил)-1H-пиразол-5-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амингидрохлорид	
5	N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-морфолино-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин	
6	7-морфолино-2-(4-пиридил)-N-[5-(4-пиридил)-1H-пиразол-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин	
7	1-(7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин	
8	1-(7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-(о-толил)-1H-пиразол-5-амин	

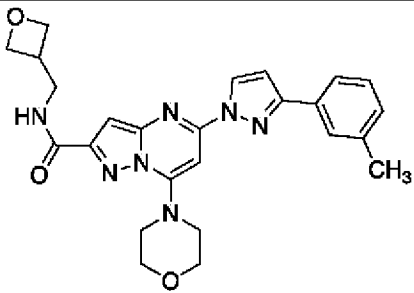
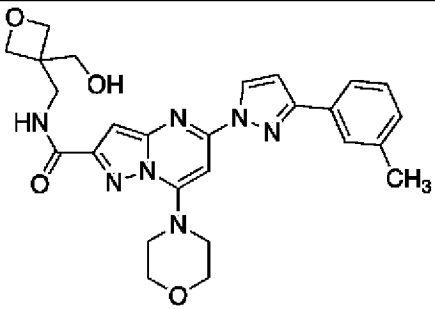
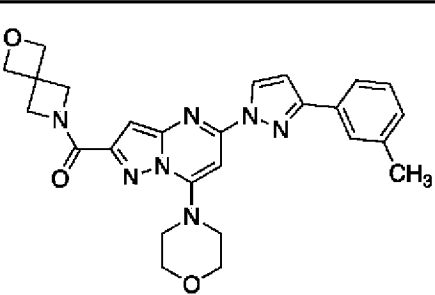
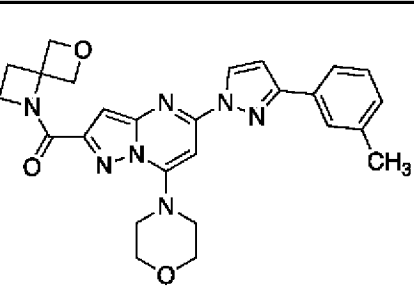
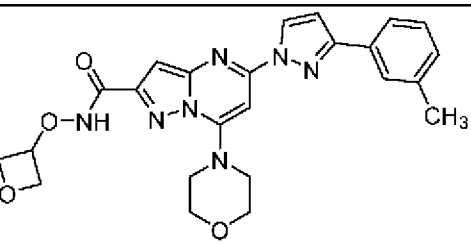
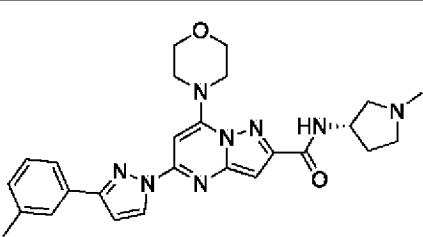
9	4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
10	4-[5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
11	4-[2-(4-пиридил)-5-[4-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
12	4-[5-(4-метилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
13	4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
14	4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
15	4-[2-(4-пиридил)-5-[3-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
16	4-[5-(3-метилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	

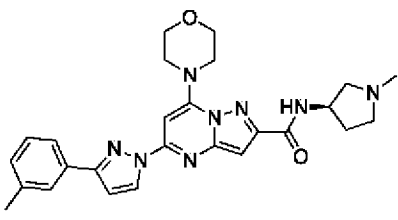
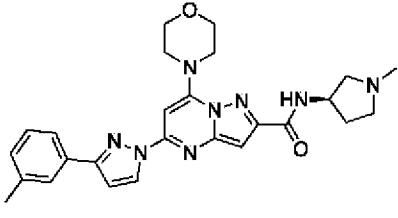
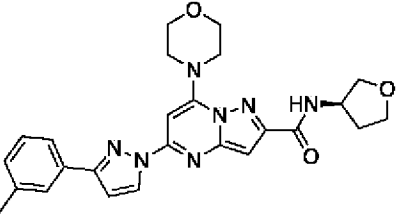
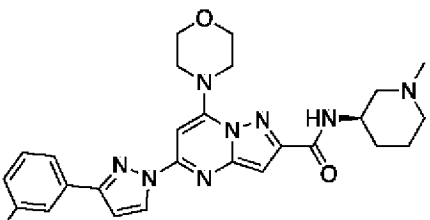
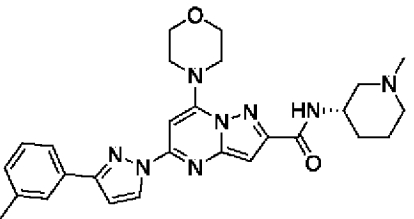
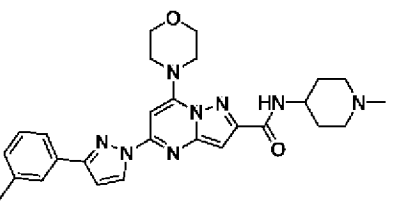
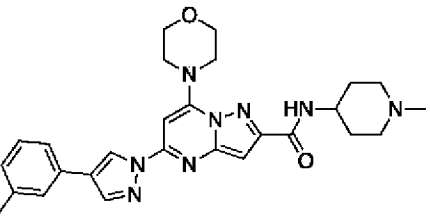
17	4-(2-(пиридин-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин	
18	4-(2-(пиридин-2-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин	
19	N-этил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
20	N-циклопропил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
21	(R)-N-(1-циклопропилэтил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
22	(S)-N-(1-циклопропилэтил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
23	N-(2-метоксиэтил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	

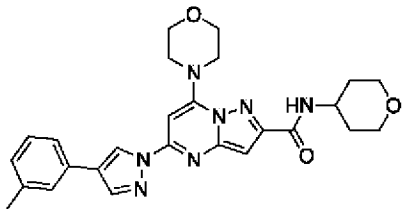
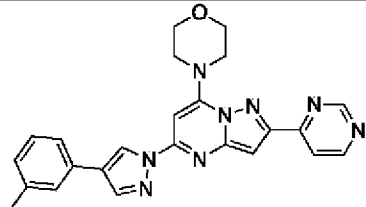
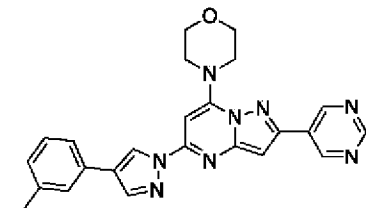
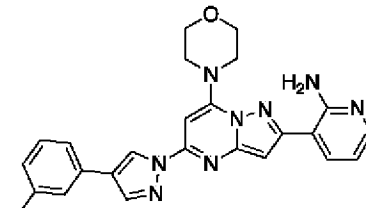
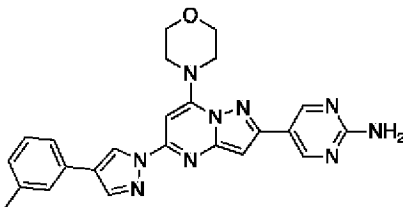
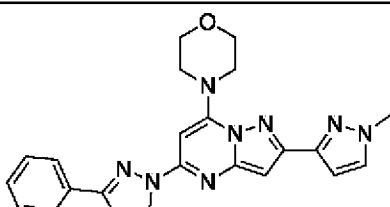
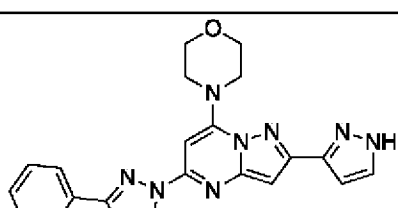
24	N, N-диметил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
25	N-этил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
26	N-циклопропил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
27	N-(циклопропилметил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
28	азетидин-1-ил(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон	
29	(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон	
30	(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(пиперидин-1-ил)метанон	

31	морфолино(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон	
32	(4-метилпиперазин-1-ил)(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон	
33	N-метокси-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
34	N-метокси-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
35	N-(метилсульфонил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
36	N-циклопентил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	

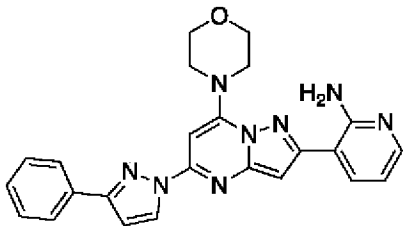
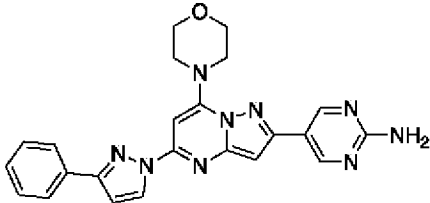
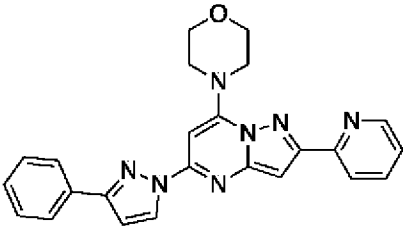
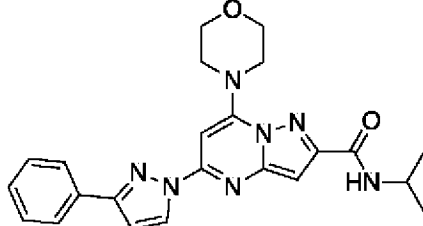
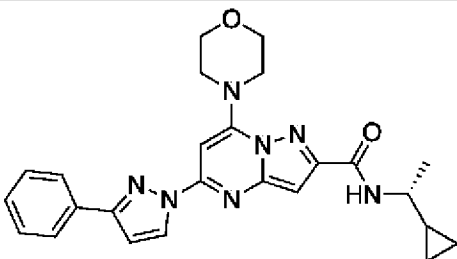
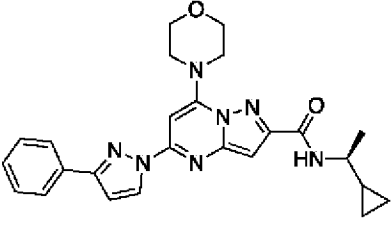
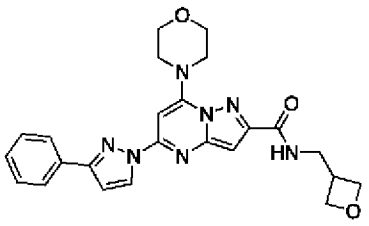
37	N-циклопентил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
38	N-изопропил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
39	N-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
40	N-(2-(диметиламино)этил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
41	N-(4-(диметиламино)бутил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
42	7-морфолино-N-(оксетан-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	

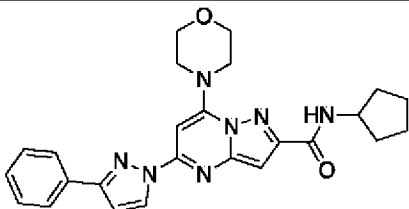
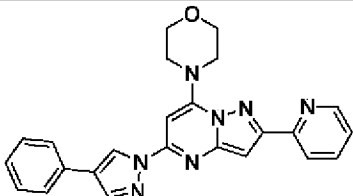
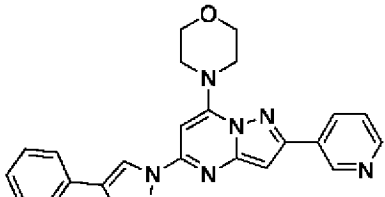
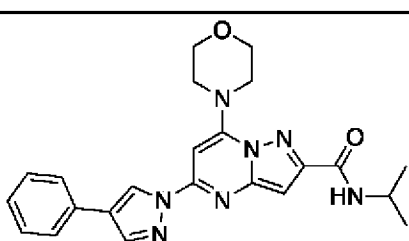
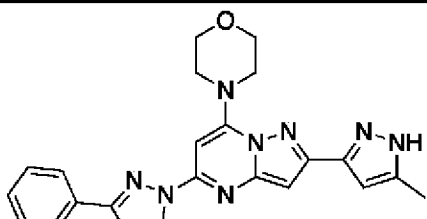
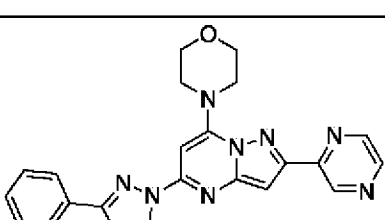
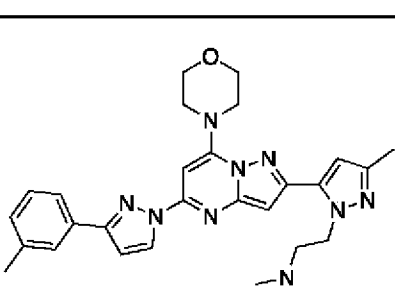
43	7-морфолино-N-(оксетан-3-илметил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
44	N-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
45	(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон	
46	(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)метанон	
47	7-морфолино-N-(оксетан-3-илокси)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
48	N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	

49	N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
50	7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
51	7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
52	N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
53	N-[(3S)-1-метил-3-пиперидил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
54	N-(1-метил-4-пиперидил)-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
55	N-(1-метил-4-пиперидил)-7-морфолино-5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-	

	а]пиримидин-2-карбоксамид	
56	7-морфолино-5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-N-тетрагидропиран-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
57	4-[5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-пиримидин-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
58	4-[5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-пиримидин-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
59	3-[7-морфолино-5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин	
60	5-[7-морфолино-5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин	
61	4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
62	4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	

63	4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиримидин-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
64	4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
65	4-[2-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
66	4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
67	4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
68	4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиримидин-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
69	4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиримидин-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	

70	3-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин	
71	5-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин	
72	4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(2-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
73	N-изопропил-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
74	N-[(1R)-1-циклопропилэтил]-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
75	N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
76	7-морфолино-N-(оксетан-3-илметил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	

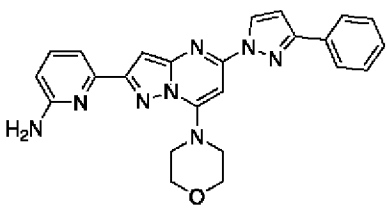
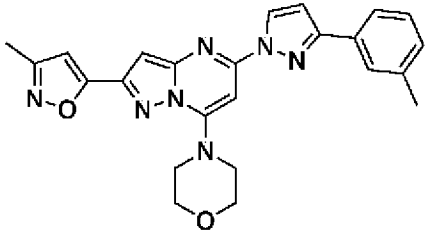
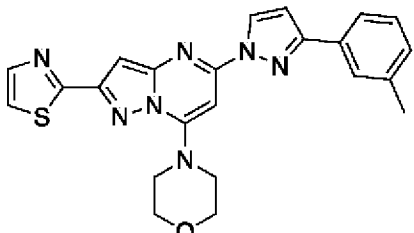
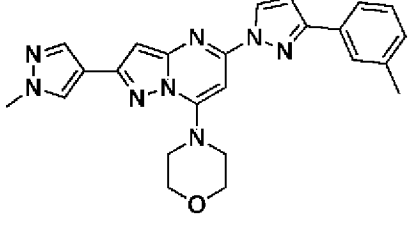
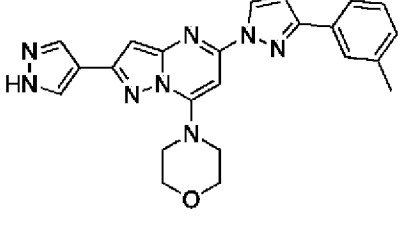
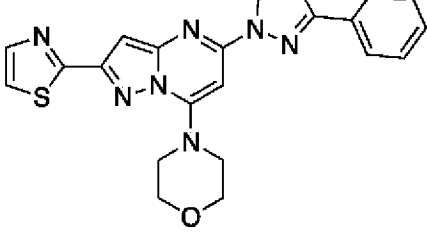
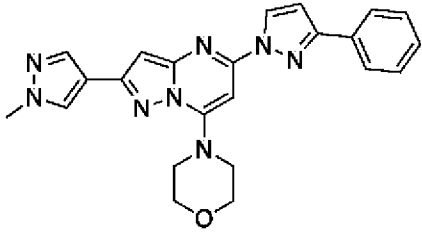
77	N-циклопентил-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
78	4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(2-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
79	4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
80	N-изопропил-7-морфолино-5-(4-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид	
81	4-[2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
82	4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиразин-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
83	N, N-диметил-2-[3-метил-5-[7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин	

84	4-[2-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
85	4-[2-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
86	4-[2-(1,5-диметилпиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
87	4-[2-(1,5-диметилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
88	4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиридазин-3-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
89	метил-N-[[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метил]карбамат	
90	N-[[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метил]пропанамид	

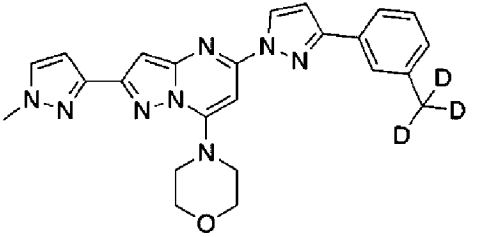
91	N, N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин	
92	N, N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(2-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин	
93	N, N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин	
94	N, N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(6-метил-2-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин	
95	N, N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(4-метил-2-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин	
96	N, N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-	

	а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамина	
97	2-[3-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-N, N-диметилэтанамина	
98	5-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин	
99	N, N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамина	
100	2-[3-[5-[3-(3-метоксифенил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-N, N-диметилэтанамина	
101	4-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-2-(1-метилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	

102	4-[5-[3-(5-метил-3-пиридил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
103	4-[5-[3-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
104	4-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин	
105	4-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
106	4-[5-[3-(3-бромфенил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
107	4-[5-[3-(3-метоксифенил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
108	4-[5-[3-(6-метил-2-пиридил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	

109	6-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин	
110	4-[2-(3-метилизоксазол-5-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
111	4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-тиазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
112	4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
113	4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
114	4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-тиазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
115	4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	

116	4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
117	метил-3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензоат	
118	3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензамид	
119	3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензонитрил	
120	4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-оксазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
121	4-[2-(3-метилизоксазол-5-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин	
122	3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензойная кислота	

123	4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-[3-[3-(тридейтериометил)фенил]пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]морфолин	
-----	--	--

и их фармацевтически приемлемые соли.

Способы лечения, введение и фармацевтические композиции

[0076] Обычно соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят в терапевтически эффективном количестве любым принятым путем введения средств, которые служат сходным целям. Терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) могут находиться в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 500 мг/кг массы тела пациента в сутки и их можно вводить одной или несколькими дозами. В одном варианте осуществления доза равна от примерно 0,1 до примерно 250 мг/кг в сутки. В другом варианте осуществления доза равна от примерно 0,5 до примерно 100 мг/кг в сутки. Подходящая доза может равняться от примерно 0,01 до примерно 250 мг/кг в сутки, от примерно 0,05 до примерно 100 мг/кг в сутки или от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг в сутки. В этом диапазоне может равняться от примерно 0,05 до примерно 0,5, от примерно 0,5 до примерно 5 или от примерно 5 до примерно 50 мг/кг в сутки. Для перорального введения композиции можно использовать в форме таблетки, содержащей от примерно 1,0 до примерно 1000 мг активного ингредиента, предпочтительно примерно 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 и 1000 мг активного ингредиента. Реальное количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, т. е. активного ингредиента, зависит от множества факторов, таких как тяжесть заболевания подвергающегося лечению, возраст и относительное состояние здоровья субъекта, активность используемого соединения, путь и форма введения и другие факторы.

[0077] Обычно соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят как фармацевтические композиции одним из следующих путей: пероральное, системное (например, чрескожное, назальное или с помощью суппозитория) или парентеральное (например, внутримышечное, внутривенное, или подкожное) введение. Предпочтительным путем введения является пероральный с использованием обычного суточного режима введения, который можно отрегулировать в соответствии с тяжестью заболевания. Композиции могут представлять собой таблетки, пилюли, капсулы, полужидкие вещества, порошки, препараты замедленного высвобождения, растворы, суспензии, эликсиры, аэрозоли или любые другие подходящие композиции.

[0078] Фармацевтические композиции можно приготовить с использованием одного или большего количества фармацевтически приемлемых носителей, представляющих собой инертные наполнители и вспомогательные вещества. Препарат можно модифицировать в зависимости от выбранного пути введения. Фармацевтические

композиции также могут включать соединения, описанные в настоящем изобретении, в форме свободного основания или фармацевтически приемлемой соли.

[0079] Методики приготовления фармацевтических композиций могут включать объединение любых соединений, описанных в настоящем изобретении, с одним или большим количеством инертных, фармацевтически приемлемых инертных наполнителей или носителей с получением твердой, полужидкой или жидкой композиции. Твердые композиции могут включать, например, порошки, таблетки, диспергирующиеся гранулы и капсулы, и в некоторых объектах твердые композиции дополнительно содержат нетоксичные вспомогательные вещества, например, смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные реагенты для регулирования pH и другие фармацевтически приемлемые добавки. Альтернативно, композиции, описанные в настоящем изобретении, могут быть лиофилизированными или находиться в порошкообразной форме для проводимого перед использованием восстановления в подходящем разбавителе, например, стерильной апиrogenной водой. Активные ингредиенты можно включить в микрокапсулы, полученные, например, по методикам коацервации или межфазной полимеризации (например, микрокапсулы из гидроксиметилцеллюлозы или желатина и поли-(метилметакрилатные) микрокапсулы соответственно), в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и микрокапсулы) или в макроэмульсии.

[0080] Фармацевтические композиции и препараты можно стерилизовать. Стерилизацию можно провести фильтрованием через стерильный фильтр.

[0081] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, можно приготовить для введения путем инъекции. Неограничивающие примеры препаратов для инъекции могут включать стерильную суспензию, раствор или эмульсию в масляных или водных разбавителях. Подходящие масляные разбавители могут включать, но не ограничиваются только ими, липофильные растворители или разбавители, такие как нелетучие масла, синтетические сложные эфиры жирных кислот или липосомы. Водные суспензии для инъекции могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии. Суспензия также может содержать стабилизаторы. Средства для инъекции можно приготовить для болюсной инъекции или непрерывного вливания.

[0082] Для парентерального введения соединения можно приготовить в разовой дозированной форме для инъекции (например, раствор, суспензия, эмульсия) вместе с фармацевтически приемлемым парентеральным разбавителем. Такие разбавители могут быть по своей природе нетоксичными и нелечебными. Разбавителем может быть вода, физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и 5% сывороточный альбумин человека. Также можно использовать неводные разбавители, такие как нелетучие масла и этилолеат. В качестве носителей можно использовать липосомы. Разбавитель может содержать небольшие количества добавок, таких как вещества, которые улучшают изотоничность и химическую стабильность (например, буферы и консерванты).

[0083] Также можно приготовить препараты замедленного высвобождения. Примеры матриц замедленного высвобождения могут включать сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и γ -этил-L-глутамата, неразлагающийся сополимер этилен-винилацетат, разлагающиеся сополимеры молочная кислота-гликолевая кислота, такие как LUPRON DEPOTM (т. е. микросферы для инъекции, состоящие из сополимера молочная кислота-гликолевая кислота и лейпролидацетата) и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

[0084] Фармацевтические препараты композиций, описанных в настоящем изобретении, можно приготовить для хранения путем смешивания соединения с фармацевтически приемлемым носителем, инертным наполнителем и/или стабилизатором. Это препарат может представлять собой лиофилизированный препарат или водный раствор. Приемлемые носители, инертные наполнители, и/или стабилизаторы могут быть нетоксичными для реципиента при используемых дозах и концентрациях. Приемлемые носители, инертные наполнители и/или стабилизаторы могут включать буферы, такие как фосфатный, цитратный и на основе других органических кислот; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты, полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин или желатин; гидрофильные полимеры; аминокислоты; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатные агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие проиононы, такие как ион натрия; комплексы металлов; и/или неионогенные поверхностно-активные вещества или полиэтиленгликоль.

[0085] Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в способах лечения в комбинации с одним или большим количеством других объединяемых средств (например, с одним, двумя или тремя другими лекарственными средствами), которые используют для предупреждения, лечения, устранения, улучшения или снижения опасности заболеваний или патологических состояний, для которые применимы соединения, предлагаемые в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления комбинация лекарственных средств безопаснее или более эффективна, чем любое одно лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем изобретении, и одно или большее количество объединяемых средств обладают взаимодополняющими активностями, которые не оказывают неблагоприятного влияния друг на друга. Такие молекулы могут содержаться в комбинации в количествах, которые эффективны для назначенной цели. Поэтому такое другое лекарственное средство (средства) можно вводить обычно используемым путем и в обычно используемом количестве, одновременно или последовательно с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении. Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, используют одновременно с одним или большим количеством других лекарственных средств, в некоторых вариантах осуществления средства вводят вместе в одной фармацевтической композиции в разовой дозированной форме.

Соответственно, фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, в дополнение к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, также включают содержащие один или большее количество других активных ингредиентов. Отношение массы соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, к массе второго активного средства может меняться и зависит от эффективной дозы каждого ингредиента. Обычно используют эффективную дозу каждого из них. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает лечение, при котором соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и одно или большее количество других лекарственных средств вводят по отдельности, и в некоторых случаях два или большее количество средств вводят в разных, перекрывающихся режимах. Также предполагается, что при использовании в комбинации с одним или большим количеством других активных ингредиентов соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и другие активные ингредиенты можно использовать в меньших дозах, чем при использовании каждого из них по отдельности. В некоторых вариантах осуществления комбинированное средство представляет собой лекарственное средство для ослабления симптомов ALS. В некоторых вариантах осуществления комбинированное средство выбрано из группы, включающей добавку никотинамидадениндинуклеотида (такого как никотинамидрибозид, подающийся под торговыми названиями Basis® или Tru Niagen®), витамин B₁₂ (пероральный или для инъекции), гликопирролат, атропин, скополамин, баклофен, тизанидин, мексилетин, SSRI, бензодиазепин, Neudexta, рилузол и эдаравон и их комбинации.

[0086] Соединения, фармацевтические композиции и способы, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть применимы для лечения субъекта, такого как, но не ограничиваясь только ими, млекопитающее, человек, не являющееся человеком млекопитающее, одомашненное животное (например, лабораторные животные, домашние животные или домашний скот), неодомашненное животное (например, дикие животные), собака, кошка, грызун, мышь, хомяк, корова, птица, курица, рыба, свинья, лошадь, коза, овца или кролик. В предпочтительных вариантах осуществления соединения, фармацевтические композиции и способы, предлагаемые в настоящем изобретении, применяются для лечения человека.

[0087] Соединения, фармацевтические композиции и способы, описанные в настоящем изобретении, можно использовать в качестве средства лечения, например, для лечения, которое можно назначить нуждающемуся в нем субъекту. Терапевтический эффект можно обеспечить у субъекта путем ослабления, подавления, ремиссии или устранения патологического состояния, включая, но не ограничиваясь только им, его симптом. Терапевтический эффект у субъекта, у которого имеется заболевание или патологическое состояние, или который предрасположен к заболеванию или патологическому состоянию или у которого может начаться заболевание или патологическое состояние, можно обеспечить путем ослабления, подавления, ремиссии или устранения патологического состояния или заболевания, или предпатологического состояния или предзаболевания.

[0088] На практике способы, описанные в настоящем изобретении, можно использовать и терапевтически эффективные количества соединений или фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, можно вводить нуждающемуся в нем субъекту, часто для лечения и/или предупреждения патологического состояния или его прогрессирования. Фармацевтическая композиция может повлиять на физиологию субъекта, например, на иммунную систему, воспалительный ответ или другое физиологическое проявление. Терапевтически эффективное количество может меняться в широких пределах в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, активности используемого соединения и других факторов.

[0089] Лечить и/или лечение может означать любые указания на успешность лечения или улучшения протекания заболевания или патологического состояния. Лечение может включать, например, снижение, задержку или снижение тяжести одного или большего количества симптомов заболевания или патологического состояния, или оно может включать уменьшение частоты, с которой пациентом ощущаются симптомы заболевания, порока, нарушения или неблагоприятного состояния и т. п. Лечение можно использовать в настоящем изобретении для указания способа, который приводит к определенной степени излечения или облегчения протекания заболевания или патологического состояния и может предполагать диапазон результатов, приводящих к его устранению, включая но не ограничиваясь только им, полное предупреждение патологического состояния.

[0090] Предупреждать, предупреждение и т. п. может означать предупреждение заболевания или патологического состояния у пациента. Например, если субъекта, у которого имеется опасность возникновения заболевания, лечат способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, и у него после этого не возникает заболевание, то у этого индивидуума заболевание было предупреждено по меньшей мере на некоторое время.

[0091] Терапевтически эффективное количество может означать количество соединения или фармацевтической композиции или ее активного компонента, достаточное для обеспечения благоприятного эффекта или другого ослабления вредного неблагоприятного проявления у индивидуума, которому вводят композицию. Терапевтически эффективная доза может быть такой дозой, которая обеспечивает один или большее количество желаемых или желательных (например, благоприятных) эффектов для того, кому его вводят, такое введение проводят один или большее количество раз за данный период времени. Точная доза может зависеть от цели лечения и ее может определить специалист в данной области техники по известным методикам.

[0092] Соединения или фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, которые можно использовать для лечения, можно приготовить и определить дозы таким образом, который согласуется с установившейся медицинской практикой, с учетом нарушения, подвергающегося лечению, состояния конкретного пациента, участка

доставки соединения или фармацевтической композиции, методики введения и других факторов, известных практикующим врачам. Соединения или фармацевтические композиции можно получить в соответствии с описанием получения, приведенным в настоящем изобретении.

[0093] Специалист с общей подготовкой в данной области техники должен понимать, что количество, длительность и частота введения фармацевтической композиции или соединения, описанного в настоящем изобретении, нуждающемуся в нем субъекту зависит от разных факторов, включая, например, но не ограничивается только ими, состояние здоровья субъекта, конкретное заболевание или патологическое состояние пациента, степени развития или тяжести конкретного заболевания или патологического состояния пациента, дополнительных средств лечения, назначаемых или назначенных субъекту и т. п.

[0094] Способы, соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, можно использовать для введения нуждающемуся в нем субъекту. Часто введение соединений или фармацевтические композиции может включать пути введения, неограничивающие примеры введения пути включают внутривенное, внутриаартериальное, подкожное, субдуральное, внутримышечное, внутримозговое, надчревное, внутриопухолевое или внутрибрюшинное. Кроме того, фармацевтическую композицию или соединение можно вводить субъекту дополнительными путями введения, например, путем ингаляционного, перорального, кожного, назального или внутриболоочечного введения.

[0095] Фармацевтические композиции или соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить нуждающемуся в нем субъекту в первом введении и в одном или большем количестве дополнительных введений. Одно или большее количество дополнительных введений можно проводить нуждающемуся в нем субъекту через минуты, часы, дни, недели или месяцы после первого введения. Любое из дополнительных введений можно провести нуждающемуся в нем субъекту менее, чем через 21 день, или менее, чем через 14 дней, менее, чем через 10 дней, менее, чем через 7 дней, менее, чем через 4 дня или менее, чем через 1 день после первого введения. Одно или большее количество введений можно провести более одного раза в сутки, более одного раза в неделю или более одного раза в месяц. Соединения или фармацевтические композиции можно вводить нуждающемуся в нем субъекту циклами по 21 дню, по 14 дней, по 10 дней, по 7 дней, по 4 дня или ежедневно в течение от 1 до 7 дней.

[0096] Соединения, фармацевтические композиции и способы, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для лечения множества заболеваний или патологических состояний или для предупреждения заболевания или патологического состояния у субъекта, или для другого терапевтического применения для нуждающегося в нем субъекта. Одним объектом настоящего изобретения является способ лечения неврологического заболевания, опосредуемого активностью PIKfyve, у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или

фармацевтической композиции, описанной в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления заболевание связано с дефицитом FIG4.

[0097] В некоторых вариантах осуществления неврологическим заболеванием является боковой амиотрофический склероз (ALS), первичный боковой склероз (PLS), болезнь Шарко-Мари-Тута (СМТ; включая тип 4J (СМТ4J)) и синдром Юниса-Варона, аутофагия, полимикрогирия (включая полимикрогирию с припадками), височно-затылочная полимикрогирия, болезнь Пика, болезнь Паркинсона, болезнь Паркинсона с тельцами Леви, слабоумие с тельцами Леви, болезнь телец Леви, лобно-височное слабоумие, болезни с нейрональными внутриядерными включениями полиглутамина и внутриядерными тельцами включения, болезнь Маринеско и тельца Хирано, тауопатия, болезнь Альцгеймера, нейродегенерация, губчатая нейродегенерация, периферическая невропатия, лейкоэнцефалопатия, двигательная невропатия, сенсорная невропатия, болезнь телец включения, прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальный синдром, хроническая травматическая энцефалопатия, травматическое повреждение головного мозга (ТБИ), ишемия головного мозга, синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, рассеянный склероз, лизосомная болезнь накопления, болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика С, болезнь Тея-Сакса, и муколипидоз типа IV, невропатия, болезнь Гентингтона, психическое нарушение, ADHD, шизофрения, расстройство настроения, большое депрессивное расстройство, депрессия, биполярное расстройство I или биполярное расстройство II.

[0098] В некоторых вариантах осуществления неврологическим заболеванием является ALS, FTD, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона или СМТ. В некоторых вариантах осуществления неврологическим заболеванием является ALS.

[0099] В некоторых вариантах осуществления неврологическим заболеванием является тауопатия, такая как болезнь Альцгеймера, прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальный синдром, лобно-височное слабоумие или хроническая травматическая энцефалопатия.

[0100] В некоторых вариантах осуществления неврологическим заболеванием является лизосомная болезнь накопления, такая как болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика С, болезнь Тея-Сакса или муколипидоз типа IV.

[0101] В некоторых вариантах осуществления неврологическим заболеванием является психическое нарушение, такое как ADHD, шизофрения, или расстройства настроения, такие как большое депрессивное расстройство, депрессия, биполярное расстройство I или биполярное расстройство II.

[0102] Настоящее изобретение также относится к любым соединениям, раскрытым в настоящем изобретении для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии. Терапия может протекать по любому механизму, раскрытому в настоящем изобретении, такому как подавление, ослабление или

уменьшение прогрессирования заболеваний, указанных в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к любому соединению, раскрытому в настоящем изобретении для предупреждения или лечения любого патологического состояния, указанного в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к любому соединению или содержащей его фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем изобретении, для получения любого клинического результата, раскрытого в настоящем изобретении, для любого патологического состояния, указанного в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к любому соединению, раскрытому в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства для предупреждения или лечения любого заболевания или патологического состояния указанного в настоящем изобретении.

Примеры

[0103] Следующие методики получения соединений формулы (I) и промежуточных продуктов приведены для того, чтобы специалисты в данной области техники могли лучше понять и осуществить настоящее изобретение. Их следует считать не ограничивающими объем настоящего изобретения, а просто иллюстративными и типичными для него.

[0104] Исходные вещества и реагенты, использующиеся при получении этих соединений, можно приобрести у частных поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.) или Sigma (St. Louis, Mo.) или получить по методикам, известным специалистам в данной области техники, по процедурам, приведенным в литературе, такой как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Эти схемы являются просто иллюстративными для некоторых методик, по которым можно синтезировать соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, разные модификации этих схем может провести и предложить специалист в данной области техники со ссылкой на настоящее изобретение. Исходные вещества и промежуточные продукты, и конечные продукты реакции при желании можно выделить и очистить по обычным методикам, включая, но не ограничиваясь только ими, фильтрование, перегонку, кристаллизацию, хроматографию и т. п. Такие материалы можно охарактеризовать с использованием обычных средств, включая физические постоянные и спектральные данные.

[0105] Если не указано иное, реакции, описанные в настоящем изобретении, проводятся при атмосферном давлении в диапазоне температуры от примерно -78°C до примерно 150°C или от примерно 0°C до примерно 125°C или примерно при комнатной температуре (или температуре окружающей среды), например, примерно при 20°C.

[0106] Соединения формулы (I) и субформулы и соединения, описанные в настоящем изобретении, включая содержащие замещающие группы, определенные в

настоящем изобретении, можно получить, как проиллюстрировано и описано ниже.

[0107] Если не указано иное, все реагенты использовали без дополнительной очистки. Спектры ^1H NMR снимали в CDCl_3 , DMSO-d_6 или CD_3OD при комнатной температуре на приборе Bruker 300 MHz. Если обнаружен более, чем один конформер, приведены химические сдвиги для наиболее распространенного. Химические сдвиги для спектров ^1H NMR регистрировали в частях на миллион (част./млн) по шкале δ относительно внутреннего стандарта - остаточного растворителя. Мультиплетности обозначены следующим образом: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, широкий. Условия проведения LC-MS описаны ниже:

[0108] Колонка для LCMS: Agilent Zorbax XDB C18 4,6×50 мм, 3,5 мкм

a. Подвижная фаза: растворитель A: вода (с добавлением 0,1% муравьиной кислоты); растворитель B: MeOH

b. Скорость потока: 1,0 мл/мин

c. Время выполнения: 2 мин градиентный режим (20%-90% B), затем 3 мин при 90% B,

d. Температура: 30°C

[0109] Колонка для HPLC: Agilent SB-C18 4,6×150 мм, 3,5 мкм

a. Подвижная фаза: растворитель A: вода (с добавлением 0,02% TFA); растворитель B: MeOH

b. Скорость потока: 1,0 мл/мин

c. Время выполнения: 0,5 мин при 10% B, 9,5 мин градиентный режим (10%-90% B), затем 10 мин при 90% B,

d. Температура: 30°C

[0110] Колонка для препаративной LC: Phenomenex Luna 5u 100A, 21,2×250 мм, 5 мкм

a. Подвижная фаза, растворитель A: вода; растворитель B: MeOH

b. Скорость потока: 10 мл/мин

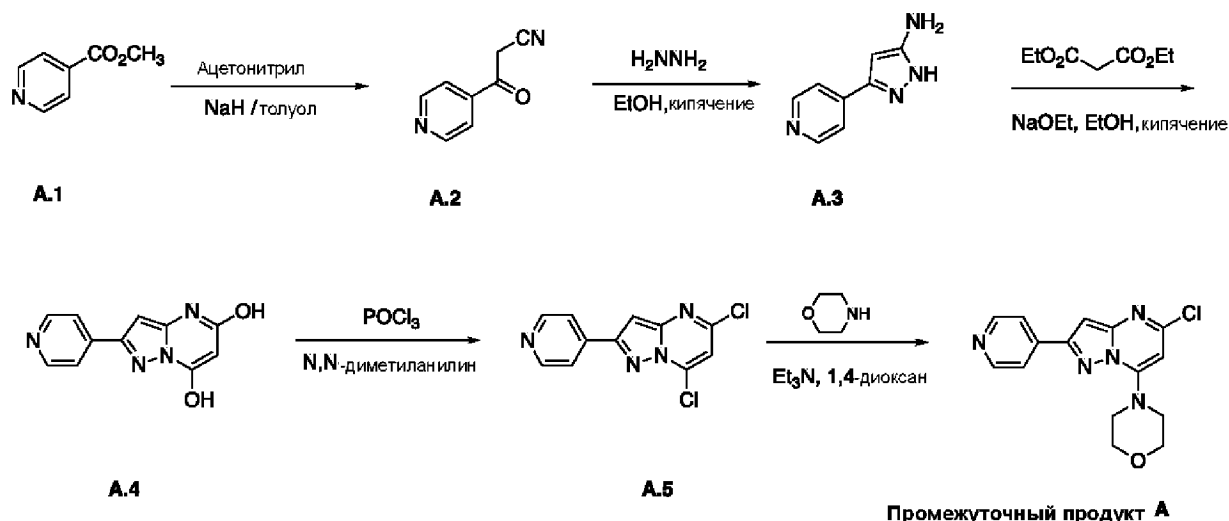
c. Время выполнения: 1 мин при 20% B, 30 мин градиентный режим (20%-80% B), затем 10 мин при 90% B

d. Температура: окружающей среды

[0111] В тексте использованы следующие аббревиатуры: PE=петролейный эфир, EA или EtOAc=этилацетат, DMSO=диметилсульфоксид, DMF=N, N-диметилацетамид, MeOH=метанол, EtOH=этанол, Et₂O=диэтиловый эфир, EDCI=N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимидгидрохлорид, MTBE=метил-трет-бутиловый эфир, DCM=дихлорметан, TEA=триэтиламин, DIPEA=диизопропилэтиламин, TFA=трифторуксусная кислота, TLC=тонкослойная хроматография, (BPin)₂=бис(пинаколято)дибор, HFIP=1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол, DIBAL-H=диизобутилалюминийгидрид, MeI=йодметан, гекс=гексан, н-гекс=н-гексан, DCE=1,2-дихлорэтан, TBSCl=трет-бутилдиметилсилилхлорид, Tf₂O=трифторметансульфоновый ангидрид, n-BuLi=н-буллитий, DMAP=4-диметиламинопиридин, KOAc=ацетат калия,

NaOAc=ацетат натрия, TFAA=трифторуксусный ангидрид, m-CPBA=мета-хлорпероксибензойная кислота, DME=1,2-диметоксиэтан, PS-TPP=трифенилфосфин на полимерной подложке, MSA=метансульфоная кислота, SEMCl=2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид, dba=дибензилиденацетон, dppf=1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, Pd/C=палладий на угле, rt=комнатная температура, ч=час(ы).

[0112] Промежуточный продукт A: 4-(5-хлор-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)морфолин



[0113] Получение A.2: К раствору A.1 (200,0 г, 1,46 моля, 172,4 мл, 1,0 экв.) в толуоле (1800 мл) добавляли NaH (116,6 г, 2,92 моля, 60% чистота, 2,0 экв.) при 25°C. Смесь нагревали при 90°C и затем по каплям добавляли MeCN (280,1 г, 6,83 моля, 359,2 мл, 4,68 экв.). Эту смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч, затем анализ с помощью TLC (петролейный эфир/этилацетат=5/1) показывал, что большая часть исходного вещества израсходована. Реакционную смесь фильтровали и получали желтое твердое вещество, затем желтый твердый осадок на фильтре подвергали распределению между водой (1000 мл) и DCM (800 мл). Значение pH смеси устанавливали равным=5-6 1 М раствором HCl, затем органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3×600 мл). Объединенные органические слои концентрировали и получали A.2 (160,0 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

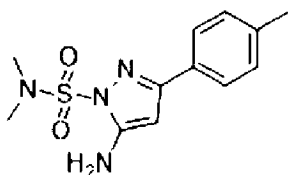
[0114] Получение A.3: К раствору A.2 (150,0 г, 1,03 моля, 1,0 экв.) в EtOH (800 мл) добавляли NH₂NH₂·H₂O (78,6 г, 1,54 моля, 76,3 мл, 98% чистота, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 90°C. TLC (дихлорметан/метанол=10/1, R_f=0,3) показывал, что большая часть исходного вещества израсходована через 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и получали неочищенный продукт, затем этот продукт кристаллизовали из этилового спирта (200 мл) и получали желтое твердое вещество. После выделения желтого твердого вещества его выдерживали при пониженном давлении для удаления последних следов растворителя. Очищенный A.3 получали в виде желтого твердого вещества (85,0 г, 530,6 ммоль, 51,7% выход).

[0115] Получение A.4: К раствору A.3 (80,0 г, 499,4 ммоль, 1,0 экв.) и диэтилмалоната (80,0 г, 499,4 ммоль, 75,4 мл, 1,0 экв.) в EtOH (480 мл) добавляли этюксид натрия (84,9 г, 1,25 моля, 2,5 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч, затем анализ с помощью TLC (дихлорметан/метанол=10/1, $R_f=0,3$) показывал, что исходное вещество израсходовано. Эту смесь фильтровали и получали A.4 (80,0 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества; LC-MS (ESI+): m/z 229 (MH^+).

[0116] Получение A.5: К раствору A.4 (20,0 г, 87,6 ммоль, 1,0 экв.) в $POCl_3$ (322,5 г, 2,10 моля, 195,4 мл, 24,0 экв.) при 25°C добавляли N, N-диметиланилин (13,8 г, 113,9 ммоль, 14,4 мл, 1,3 экв.). Эту смесь нагревали при перемешивании при 110°C. TLC (дихлорметан/метанол=10/1, $R_f=0,8$) показывал, что исходное вещество израсходовано через 12 ч. Смесь концентрировали в вакууме и получали желтое твердое вещество. Это твердое вещество выливали в смесь воды со льдом (200 мл) и фильтровали и получали A.5 (14,0 г) в виде желтого твердого вещества; LC-MS (ESI+): m/z 265/267 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,74 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 7,77 (s, 1H) и 7,62 (s, 1H) част./млн.

[0117] Промежуточный продукт A: К раствору A.5 (2,0 г, 7,54 ммоль, 1,0 экв.) в Et_3N (1,53 г, 15,0 ммоль, 2,10 мл, 2,0 экв.) и 1,4-диоксане (12 мл) при 25°C добавляли морфолин (1,31 г, 15,0 ммоль, 1,33 мл, 2,0 экв.). Эту смесь перемешивали при 25°C; через 3 ч TLC (петролейный эфир/этилацетат=1/1, $R_f=0,5$) показывала, что исходное вещество израсходовано. Реакционную смесь фильтровали для выделения твердого продукта, затем его очищали путем перекристаллизации из MeOH (30 мл) и получали промежуточный продукт A, 4-(5-хлор-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (1,80 г, 5,70 ммоль, 75,5% выход) в виде желтого твердого вещества; LC-MS (ESI+): m/z 316/318 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,70 (d, $J=3,9$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,53 (s, 1H) и 3,92-3,85 (m, 8H) част./млн.

[0118] Промежуточный продукт B: 5-амино-N, N-диметил-3-(4-метилфенил)-1H-пиразол-1-сульфонамид



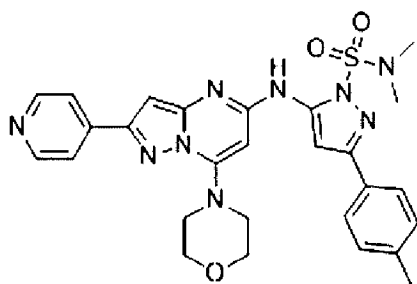
Промежуточный продукт B

[0119] К раствору 3-(4-метилфенил)-1H-пиразоло-5-амин (250 мг, 1,57 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (94 мг, 2,35 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч к раствору добавляли диметилсульфоилхлорид (270 мг, 1,88 ммоль). За протеканием реакции следили с помощью TLC. После завершения реакцию останавливали насыщенным раствором NH_4Cl . Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 20% EtOAc/PE до 33% EtOAc/PE и получали 5-амино-N, N-диметил-3-фенил-1H-пиразол-1-сульфонамид (промежуточный продукт В, 212 мг, 0,79 ммоль); LC-MS: m/z 281 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,67 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 5,7 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,02 (s, 6H) и 2,37 (s, 3H) част./млн.

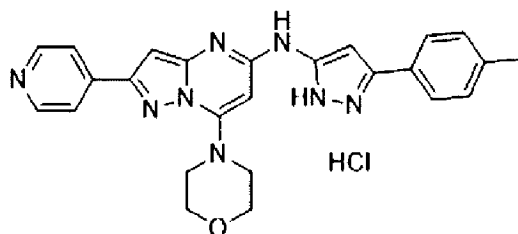
[0120] Пример 1: 7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)-N-(3-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амингидрохлорид

[0121] Стадия 1: Получение 3-(4-фторфенил)-N, N-диметил-5-((7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)-1H-пиразол-1-сульфонамида



[0122] Раствор 4-(5-хлор-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (промежуточный продукт А, 60 мг, 0,19 ммоль), 5-амино-3-(4-фторфенил)-N, N-диметил-1H-пиразол-1-сульфонамида (промежуточный продукт В, 76 мг, 0,28 ммоль), Cs_2CO_3 (142 мг, 0,44 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (4,2 мг, 0,019 ммоль) и Xantphos (10,2 мг, 0,019 ммоль) в смеси DMF/1,4-диоксан (7:1, 5 мл) нагревали микроволновым излучением при 90°C в течение 30 мин. Реакционную смесь сразу концентрировали и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали (50 мг, 0,09 ммоль) неочищенный 3-(4-фторфенил)-N, N-диметил-5-((7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)-1H-пиразол-1-сульфонамид в виде желтого твердого вещества; LC-MS (ESI^+): m/z 560 (MH^+).

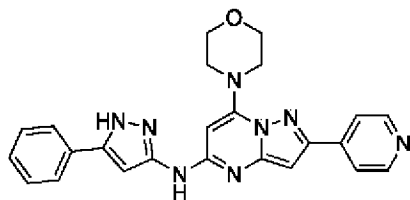
[0123] Стадия 2: Получение 7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)-N-(3-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амингидрохлорида



[0124] К раствору N, N-диметил-5-((7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)-3-фенил-1H-пиразол-1-сульфонамида (50 мг, 0,09 ммоль) в DCM добавляли HCl/Et₂O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Осаждалось большое количество твердого вещества. После концентрирования остаток растирали с MeOH/Et₂O (1/20, 2 мл); 7-морфолино-2-

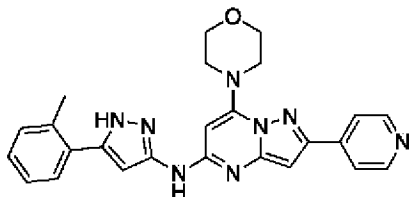
(пиридин-4-ил)-N-(3-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амингидрохлорид (пример 1, 18,6 мг, 0,04 ммоль) получали в виде белого твердого вещества; LC-MS (ESI+): m/z 453 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,06 (s, 1H), 8,95 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 8,50 (d, $J=6,3$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,94-3,86 (m, 4H), 3,69-3,63 (m, 4H) и 2,39 (s, 3H) част./млн.

[0125] Пример 2: 7-морфолино-N-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин



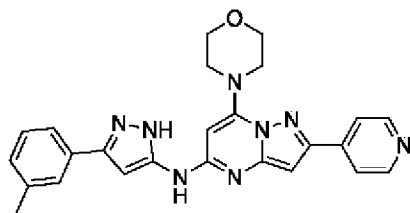
[0126] Соединение 2 получали из промежуточного продукта А и защищенного пиразола по той же двустадийной методике, которую использовали в примере 1. Защищенный пиразол получали из 3-фенил-1H-пиразол-5-амин по методике, использованной для получения промежуточного продукта В. Соединение 2, 7-морфолино-N-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин, характеризовалось следующими данными: LC-MS (ESI $^+$): m/z 439 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,84 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,70 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,50 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,89-3,78 (m, 4H) и 3,63-3,57 (m, 4H) част./млн.

[0127] Пример 3: 7-морфолино-N-[5-(о-толил)-1H-пиразол-3-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин



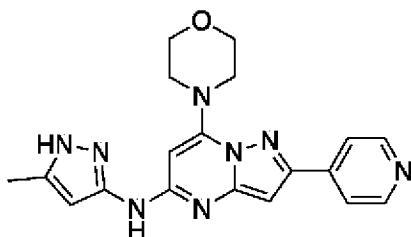
[0128] Соединение 3 получали из промежуточного продукта А и защищенного пиразола по той же двустадийной методике, которую использовали в примере 1. Защищенный пиразол получали из 3-(2-метилфенил)-1H-пиразол-5-амин по методике, использованной для получения промежуточного продукта В. Получали соединение 3, 7-морфолино-N-[5-(о-толил)-1H-пиразол-3-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин; LC-MS (ESI+): m/z 453 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, CD $_3$ OD) δ : 8,62 (d, $J=6,3$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J=6,3$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,04-3,97 (m, 4H), 3,75-3,65 (m, 4H) и 2,45 (s, 3H) част./млн.

[0129] Пример 4: 7-морфолино-N-[3-(м-толил)-1H-пиразол-5-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амингидрохлорид



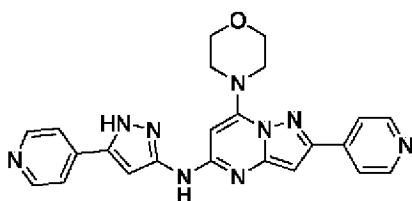
[0130] Соединение 4 получали из промежуточного продукта А и защищенного пиразола по той же двустадийной методике, которую использовали в примере 1. Защищенный пиразол получали из 3-(3-метилфенил)-1Н-пиразол-5-амина по методике, использованной для получения промежуточного продукта В. Получали соединение 4, 7-морфолино-N-[3-(м-толил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амингидрохлорид; LC-MS (ESI+): m/z 453 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10,03 (s, 1H), 8,94 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 8,47 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,47-7,32 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,95-3,86 (m, 4H), 3,71-3,63 (m, 4H) и 2,38 (s, 3H) част./млн.

[0131] Пример 5: N-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-7-морфолино-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин



[0132] Соединение 5 получали из промежуточного продукта А и защищенного пиразола по той же двустадийной методике, которую использовали в примере 1. Защищенный пиразол получали из 3-(3-метил)-1Н-пиразол-5-амина по методике, использованной для получения промежуточного продукта В. Получали соединение 5, N-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-7-морфолино-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин; LC-MS (ESI+): m/z 377 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,60 (dd, $J=3,6, 1,2$ Hz, 2H), 7,99 (dd, $J=3,6, 1,2$ Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,97-3,95 (m, 4H), 3,49-3,47 (m, 4H) и 2,29 (s, 3H) част./млн.

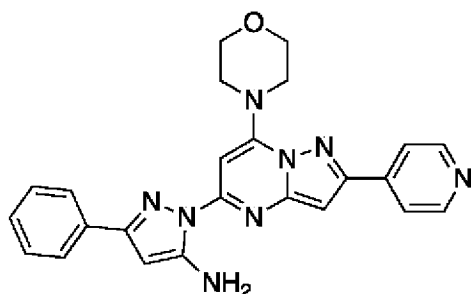
[0133] Пример 6: 7-морфолино-2-(4-пиридил)-N-[5-(4-пиридил)-1Н-пиразол-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин



[0134] Соединение 6 получали из промежуточного продукта А и защищенного пиразола по той же двустадийной методике, которую использовали в примере 1.

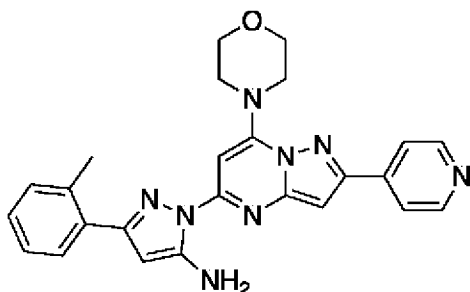
Защищенный пиразол получали из 3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-5-амин по методике, использованной для получения промежуточного продукта В. Получали соединение 6, 7-морфолино-2-(4-пиридил)-N-[5-(4-пиридил)-1H-пиразол-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин: LC-MS (ESI+): m/z 440 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,89 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 8,34 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 8,63 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 8,48 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,05-3,95 (m, 4H) и 3,82-3,80 (m, 4H) част./млн.

[0135] Пример 7: 1-(7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин



[0136] Раствор 4-(5-хлор-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (промежуточный продукт А, 30 мг, 0,095 ммоль), 3-фенил-1H-пиразол-5-амин (22,5 мг, 0,143 ммоль), трет-бутоксид натрия (18,3 мг, 0,191 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (4,2 мг, 0,005 ммоль) и Xantphos (2,1 мг, 0,005 ммоль) в DMF (3 мл) нагревали микроволновым излучением при 110°C в течение 30 мин. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали 1-(7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин (соединение 7, 14,2 мг, 0,03 ммоль) в виде белого твердого вещества; LC-MS (ESI+): m/z 439 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,72 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,92 (s, 1H) и 3,94-3,83 (m, 8H) част./млн.

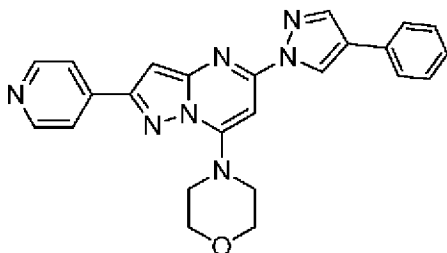
[0137] Пример 8: 1-(7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-(о-толил)-1H-пиразол-5-амин



[0138] Соединение 8 получали из промежуточного продукта А и 3-(2-метилфенил)-1H-пиразол-5-амин по методике, использованной в примере 7; LC-MS (ESI+): m/z 453 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,73 (d, $J=3,9$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,03-3,98

(m, 4H), 3,87-3,82 (m, 4H) и 2,56 (s, 3H) част./млн.

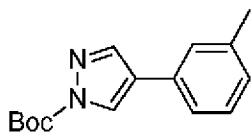
[0139] Пример 9: 4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



[0140] К раствору 4-фенил-1H-пиразола (29,4 мг, 0,20 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли NaNH (14 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли 4-(5-хлор-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (промежуточный продукт А, 62 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение ночи. За протеканием реакции следили с помощью TLC. Реакцию останавливали водой (10 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали 4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин (соединение 9, 17,5 мг, 0,04 ммоль) в виде почти белого твердого вещества; LC-MS (ESI+): m/z 424 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 8,73 (d, J=6,0 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, J=5,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,43 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,06-4,03 (m, 4H) и 3,95-3,92 (m, 4H) част./млн.

[0141] Промежуточный продукт С

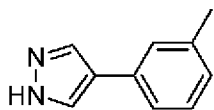
[0142] Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(3-метилфенил)-1H-пиразол-1-карбоксилата



[0143] Раствор трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (1 г, 3,4 ммоль), 1-бром-3-метилбензола (581 мг, 3,4 ммоль), CsF (775 мг, 5,1 ммоль), Pd₂(PPh₃)₂Cl₂ (392 мг, 0,34 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/H₂O (30 мл, 2/1) нагревали при 80°C в течение ночи. Завершение реакции подтверждали с помощью TLC. Реакцию останавливали водой (50 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 15% EtOAc/PE до 33% EtOAc/PE. Получали трет-бутил-4-(3-метилфенил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (117 мг, 0,45 ммоль); LC-MS (ESI+): m/z 259

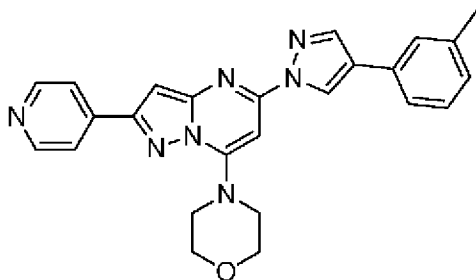
(MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,13-7,10 (m, 1H), 2,39 (s, 3H) и 1,68 (s, 9H) част./млн.

[0144] Стадия 2: Синтез 4-(3-метилфенил)-1H-пиразолгидрохлорида, промежуточного продукта С



[0145] К раствору трет-бутил-4-(3-метилфенил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (117 мг, 0,45 ммоль) в DCM добавляли HCl/Et₂O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Осаждалось большое количество твердого вещества. После концентрирования остаток растирали с MeOH/Et₂O (1/20, 2 мл); 4-(3-метилфенил)-1H-пиразолгидрохлорид (промежуточный продукт С, 90 мг, 0,46 ммоль) получали в виде белого твердого вещества; LC-MS (ESI⁺): m/z 159 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,13 (s, 2H), 7,38-7,20 (m, 4H) и 2,42 (s, 3H) част./млн.

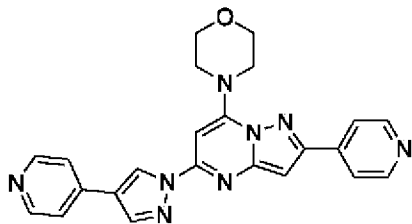
[0146] Пример 10: 4-[5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



[0147] К раствору 4-(3-метилфенил)-1H-пиразолгидрохлорида (промежуточный продукт С, 40 мг, 0,21 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (16,8 мг, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. К этой смеси добавляли 4-(5-хлор-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (промежуточный продукт А, 65 мг, 0,20 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Завершение реакции подтверждали с помощью TLC. Реакцию останавливали водой (10 мл) и водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 30% EtOAc/PE до EtOAc и получали 4-[5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин (соединение 10, 15,5 мг, 0,035 ммоль) в виде почти белого твердого вещества; LC-MS (ESI⁺): m/z 438 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,86 (s, 1H), 8,72 (d, J=6,0 Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,06-4,03 (m, 4H), 3,95-3,92 (m, 4H) и 2,42 (s, 3H) част./млн.

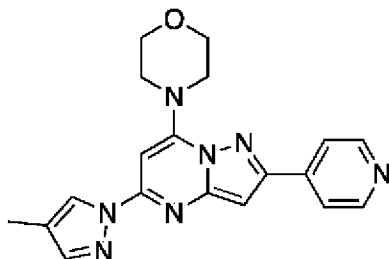
[0148] Пример 11: 4-[2-(4-пиридил)-5-[4-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-

а]пиримидин-7-ил]морфолин



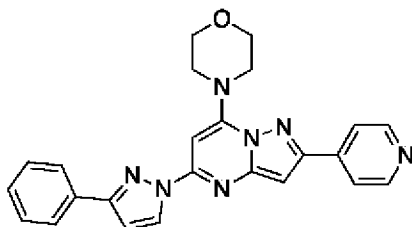
[0149] Соединение 11 получали по реакции промежуточного продукта А с 4-(4-пиридил)-1Н-пиразолом при условиях, использованных в примерах 9 и 10. Получали соединение 11, 4-[2-(4-пиридил)-5-[4-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин; LC-MS (ESI+): m/z 425 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,01 (s, 1H), 8,73 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 8,64 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,06-4,03 (m, 4H) и 3,98-3,96 (m, 4H) част./млн.

[1050] Пример 12: 4-[5-(4-метилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



[0151] Соединение 12 получали по реакции промежуточного продукта А с 4-метилпиразолом при условиях, использованных в примерах 9 и 10. Получали соединение 12, 4-[5-(4-метилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин; LC-MS (ESI+): m/z 362 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,70 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,98 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,89 (s, 8H), и 2,13 (s, 3H) част./млн.

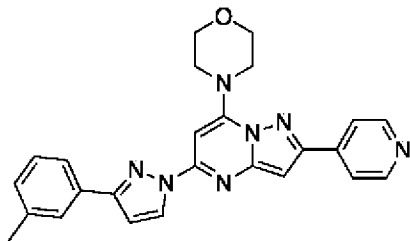
[0152] Пример 13: 4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



[0153] К раствору 3-фенилпиразола (29,4 мг, 0,20 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (14 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси добавляли 4-(5-хлор-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин

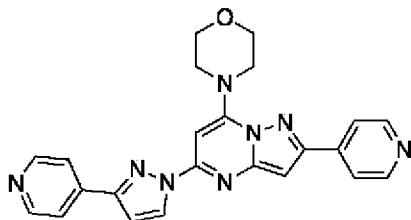
(промежуточный продукт А, 62 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение ночи. За протеканием реакции следили с помощью TLC. Реакцию останавливали водой (10 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали 4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин (соединение 13, 17,5 мг, 0,04 ммоль) в виде почти белого твердого вещества; LC-MS (ESI+): m/z 424 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,72 (d, J=6,0 Hz, 2H), 8,65 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,85 (dd, J=4,8, 1,5 Hz, 2H), 7,50-7,39 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,87-6,84 (m, 2H), 4,08-4,05 (m, 4H) и 3,96-3,93 (m, 4H) част./млн.

[0154] Пример 14: 4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин
4-[5-[3-(3-метилфенил)пиразол-1-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



[0155] Соединение 14 получали по реакции промежуточного продукта А с 3-(3-метилфенил)пиразолом при условиях, использованных в примере 13. Получали соединение 14, 4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин; LC-MS (ESI+): m/z 438 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,72 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J=5,7 Hz, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,36 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,86-6,83 (m, 2H), 4,08-4,05 (m, 4H), 3,96-3,93 (m, 4H), и 2,45 (s, 3H) част./млн.

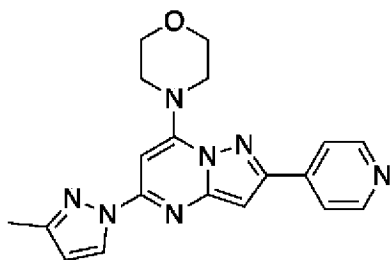
[0156] Пример 15: 4-[2-(4-пиридил)-5-[3-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



[0157] Соединение 15 получали по реакции промежуточного продукта А с 3-(4-пиридил)пиразолом при условиях, использованных в примере 13. Получали соединение 15, 4-[2-(4-пиридил)-5-[3-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин; LC-MS (ESI+): m/z 425 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,74-8,70 (m,

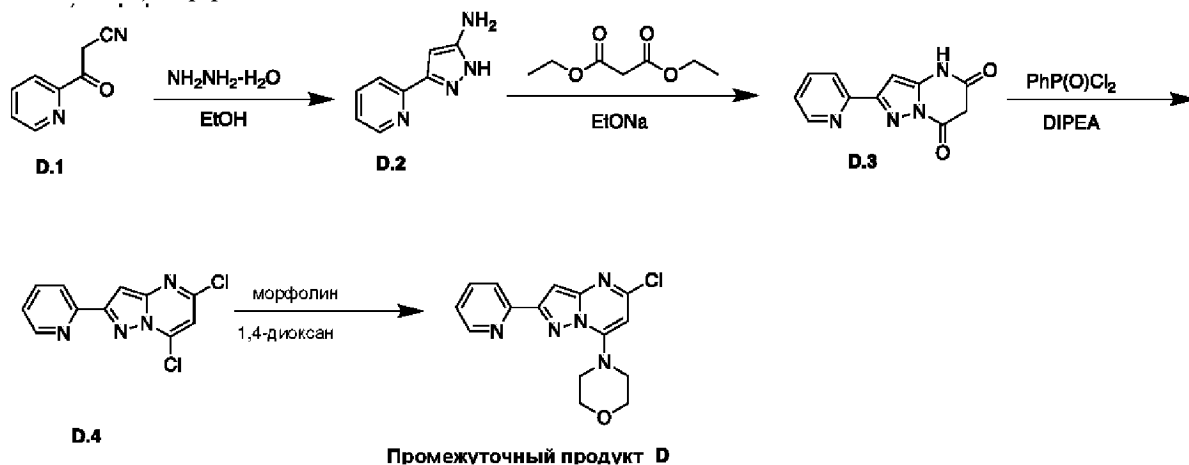
5H), 7,86-7,81 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 4H) и 3,98-3,96 (m, 4H) част./млн.

[0158] Пример 16: 4-[5-(3-метилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин

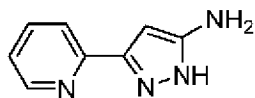


[0159] Соединение 16 получали по реакции промежуточного продукта А с 3-(4-пиридил)пиразолом при условиях, использованных в примерах 13. Получали соединение 16, 4-[5-(3-метилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин; LC-MS (ESI+): m/z 362 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,70 (dd, $J=4,5$, 1,5 Hz, 2H), 8,49 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J=4,5$, 1,5 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,31 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 4H), 3,92-3,89 (m, 4H) и 2,39 (s, 3H) част./млн.

[0160] Промежуточный продукт D: 4-(5-хлор-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин



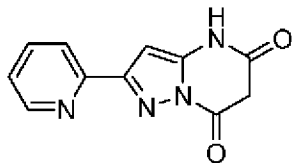
[0161] D.2: Синтез 3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амина



[0162] К раствору 3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропаннитрила (2,5 г, 17,1 ммоль) в EtOH (75 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (1,71 г, 34,2 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции по данным анализа с помощью TLC реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 1% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали 3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин (1,34 г, 8,37 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 161 (MH^+). 1H NMR

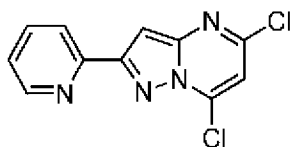
(300 MHz, CDCl₃) δ : 8,58 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,52 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,09 (s, 1H).

[0163] D.3: Синтез 2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4H,6H)-диона



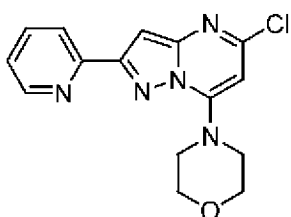
[0164] К безводному EtOH (10 мл) осторожно добавляли небольшие кусочки натрия (580 мг, 25,2 ммоль) при температуре окружающей среды. После растворения всего натрия раствор концентрировали и получали свежеприготовленный NaOEt в виде белого твердого вещества. Свежеприготовленный NaOEt добавляли к смеси диэтилмалоната (40 мл) и 3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин (1,34 г, 8,37 ммоль). Смесь нагревали при 110°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до температуры окружающей среды осаждалось большое количество твердого вещества. После фильтрования осадок на фильтре дважды промывали диэтиловым эфиром и получали неочищенный 2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4H,6H)-дион (3,89 г, 17,1 мг) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI⁺): 229 (MH⁺).

[0165] D.4: Синтез 5,7-дихлор-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина



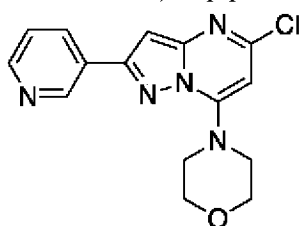
[0166] Раствор неочищенного 2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4H,6H)-диона (3,89 г, 17,1 ммоль) в дихлориде фенилфосфоновой кислоты (20 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. Реакцию останавливали насыщенным раствором NaHCO₃ и подщелачивали до pH 8. Водный раствор экстрагировали с помощью DCM/MeOH (15:1, 6×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI⁺): m/z 265/267 (MH⁺).

[0167] Промежуточный продукт D: Синтез 4-(5-хлор-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина



[0168] К раствору неочищенного 5,7-дихлор-2-(пиридин-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидина (0,78 г, 2,83 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли морфолин (0,49 г, 5,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали 4-(5-хлор-2-(пиридин-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (400 мг, 1,27 ммоль) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI⁺): m/z 316/318 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,03-3,99 (m, 4H), 3,88-3,85 (m, 4H).

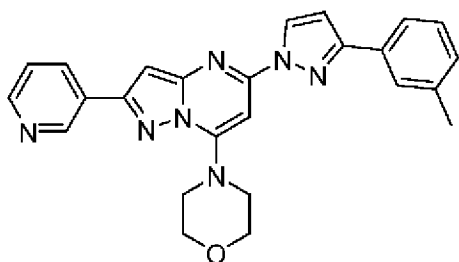
[0169] Промежуточный продукт E: 4-(5-хлор-2-(пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин



Промежуточный продукт E

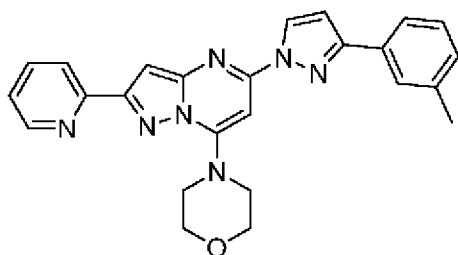
[0170] Промежуточный продукт E получали по той же методике, которую использовали для получения промежуточного продукта D, с тем отличием, что исходным веществом, использованным на первой стадии, являлся 3-оксо-3-(пиридин-3-ил)пропаннитрил, а не 3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропаннитрил.

[0171] Пример 17: 4-(2-(пиридин-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин.



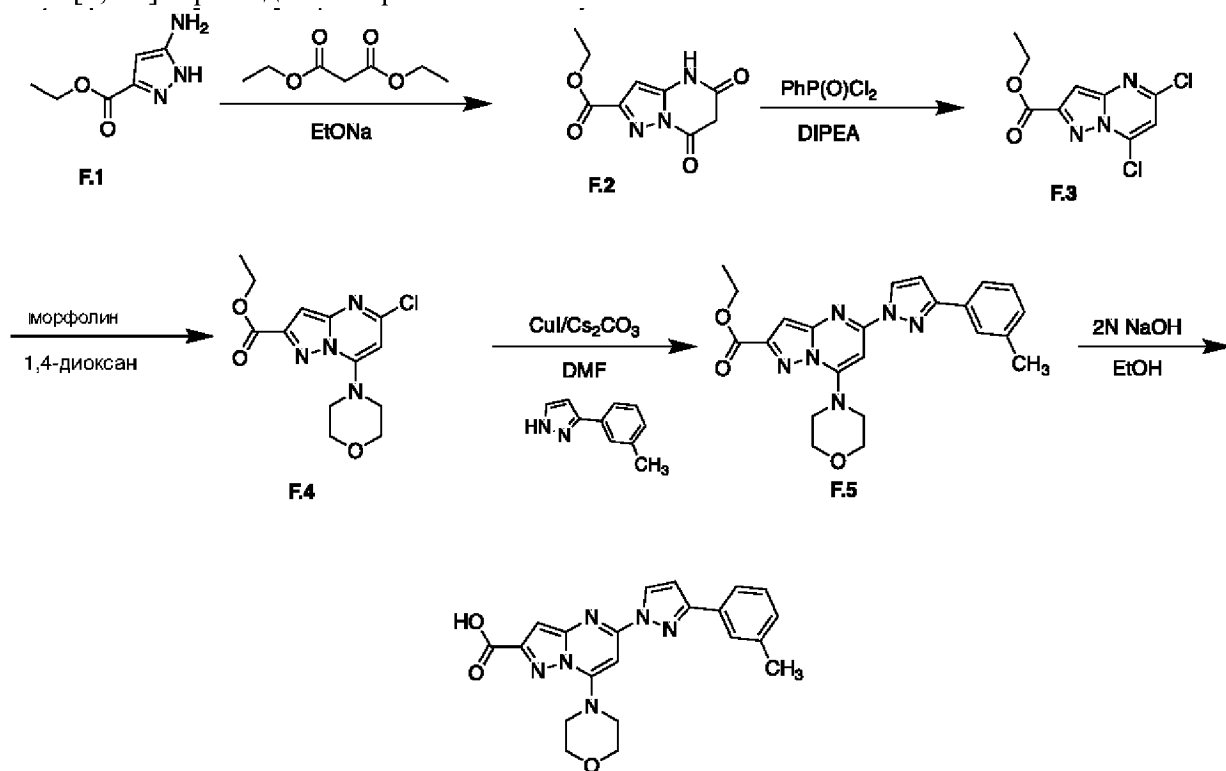
[0172] Соединение 17 получали по реакции промежуточного продукта E с 3-(м-толил)-1H-пиразолом при условиях, использованных в примере 18. LC-MS (ESI⁺): m/z 438 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (s, 1H), 8,65 (d, J=2,7 Hz, 2H), 8,24 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,84-6,82 (m, 2H), 4,06-4,04 (m, 4H), 3,96-3,94 (m, 4H), 2,45 (s, 3H).

[0173] Пример 18: 4-(2-(пиридин-2-ил)-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин.



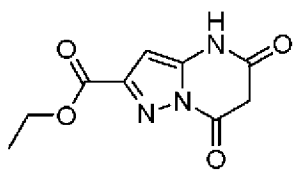
[0174] Суспензию 4-(5-хлор-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (промежуточный продукт D, 150 мг, 0,48 ммоль), 3-(*m*-толил)-1H-пиразола (82,7 мг, 0,52 ммоль), Cs₂CO₃ (312 мг, 0,96 ммоль) и CuI (18 мг, 0,014 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. После завершения реакции по данным анализа с помощью TLC реакцию останавливали водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM/MeOH (15:1, 3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 1% MeOH/DCM до 5% MeOH/DCM и получали 4-(2-(пиридин-2-ил)-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (соединение 18, 40,6 мг, 0,093 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI⁺): *m/z* 438 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,68 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,38-7,26 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,83 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 4,07-4,06 (m, 4H), 3,96-3,94 (m, 4H), 2,45 (s, 3H).

[0175] Промежуточный продукт F: 7-Морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновая кислота



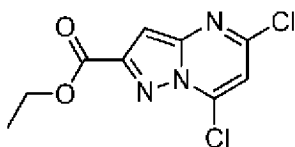
Промежуточный продукт F

[0176] F.2: Этил-5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат



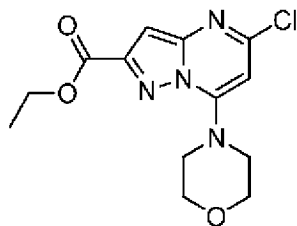
[0177] К безводному EtOH (10 мл) осторожно добавляли небольшие кусочки натрия (890 мг, 38,7 ммоль) при температуре окружающей среды. После растворения всего натрия раствор концентрировали и получали свежеприготовленный NaOEt в виде белого твердого вещества. Свежеприготовленный NaOEt добавляли к смеси диэтилмалоната (40 мл) и этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилата (2 г, 12,9 ммоль). Смесь нагревали при 120°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры осаждалось большое количество твердого вещества. После фильтрования осадок на фильтре дважды промывали эфиром и получали этил-5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (5,92 г, 26,5 ммоль) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI+): m/z 224 (MH^+).

[0178] F.3: Синтез этил-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата



[0179] Раствор неочищенного этил-5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (5,92 г, 26,5 ммоль) в дихлориде фенилфосфоновой кислоты (15 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (pH 8). Водный раствор экстрагировали с помощью DCM/MeOH (15:1, 6×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI+): m/z 260/262 (MH^+).

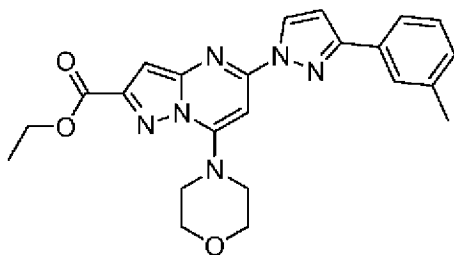
[0180] F.4: Синтез этил-5-хлор-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата



[181] К раствору неочищенного этил-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-

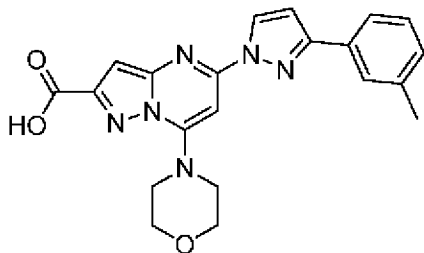
карбоксилата (4,83 г, 18,6 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли морфолин (3,2 г, 37,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали этил-5-хлор-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (3,3 г, 10,6 ммоль) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 311/313 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 3,98-3,96 (m, 4H), 3,92-3,82 (m, 4H), 1,33 (t, J=8,4 Hz, 3H).

[0182] F.5: этил-7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат



[0183] Суспензию этил-5-хлор-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (3,2 г, 10,6 ммоль), 3-(*m*-толил)-1H-пиразола (2,0 г, 12,8 ммоль), Cs₂CO₃ (6,9 г, 21,3 ммоль) и CuI (400 мг, 2,1 ммоль) в DMF (120 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. После завершения реакции по данным анализа с помощью TLC реакцию останавливали водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM/MeOH (15:1, 3×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 1% MeOH/DCM до 5% MeOH/DCM и получали этил-7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (3,8 г, 8,8 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 433 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (d, J=2,7 Hz, 1H), 4,50-4,43 (m, 2H), 4,03-4,01 (m, 4H), 3,93-3,91 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,2 Hz, 3H).

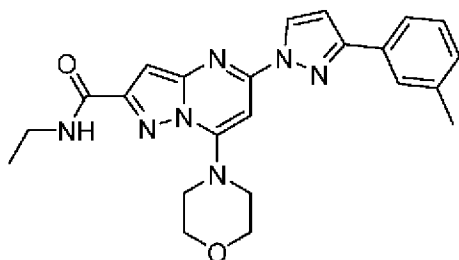
[0184] Промежуточный продукт F: 7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновая кислота



[0185] К раствору этил-7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а] пиримидин-2-карбоксилата (3,8 г, 8,8 ммоль) в THF (160 мл) добавляли 2 н. водный

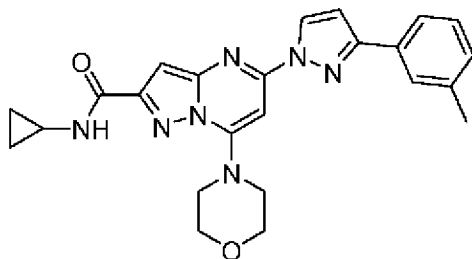
раствор NaOH (30 мл). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 3 ч. После завершения реакции по данным анализа с помощью TLC к реакционной смеси добавляли 1 М водный раствор HCl до pH 4. Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали этил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоновую кислоту (промежуточный продукт F, 3,5 г, 8,7 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 405 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,38 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,89 (s, 8H), 2,40 (s, 3H).

[0186] Пример 19: N-этил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид.



[0187] Раствор 7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоновой кислоты (промежуточный продукт F, 100 мг, 0,25 ммоль), этанамингидрохлорида (22,3 мг, 0,27 ммоль), EDCI (118,8 мг, 0,62 ммоль) и DMAP (76 мг, 0,62 ммоль) в DCM перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. После завершения реакции по данным анализа с помощью TLC реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали этил-N-этил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло [1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид (соединение 19, 58 мг, 0,13 ммоль) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 432 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94-6,83 (m, 1H), 6,82 (d, J=2,7 Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 4H), 3,92-3,83 (m, 4H), 3,60-3,49 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,2 Hz, 3H).

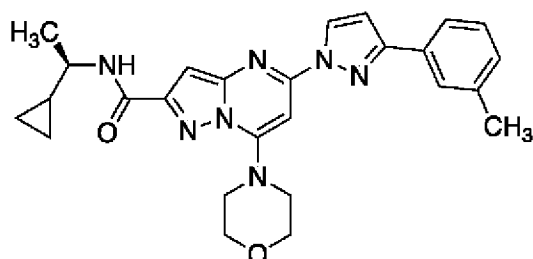
[0188] Пример 20: N-циклопропил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид.



[0189] Соединение 20 получали из промежуточного продукта F и

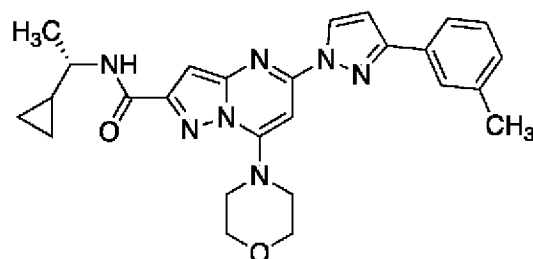
аминоциклопропана по методике, использованной в примере 19. LC-MS (ESI+): m/z 444 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,83 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,03-4,01 (m, 4H), 3,84-3,82 (m, 4H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,72-0,69 (m, 2H).

[0190] Пример 21: (R)-N-(1-циклопропилэтил)-7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксамид



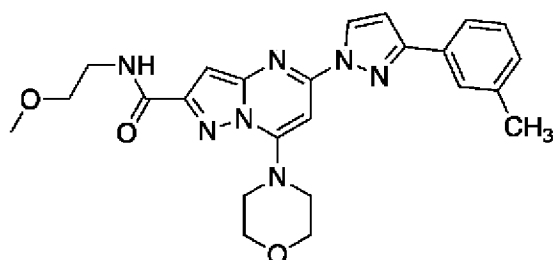
[0191] Соединение 21 получали из промежуточного продукта F и (R)-1-циклопропилэтиламина по методике, использованной в примере 19. LC-MS (ESI+): m/z 472 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,36 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,05-4,03 (m, 4H), 3,87-3,85 (m, 4H), 3,65-3,63 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,35 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,98-0,96 (m, 1H), 0,59-0,49 (m, 3H), 0,49-0,46 (m, 1H).

[0192] Пример 22: (S)-N-(1-циклопропилэтил)-7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксамид



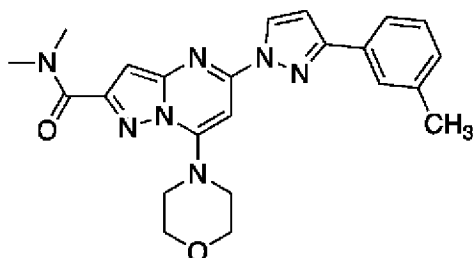
[0193] Соединение 22 получали из промежуточного продукта F и (S)-1-циклопропилэтиламина по методике, использованной в примере 19. LC-MS (ESI+): m/z 472 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,36 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,05-4,03 (m, 4H), 3,87-3,85 (m, 4H), 3,65-3,63 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,35 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,98-0,96 (m, 1H), 0,59-0,49 (m, 3H), 0,49-0,46 (m, 1H).

[0194] Пример 23: N-(2-метоксиэтил)-7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксамид



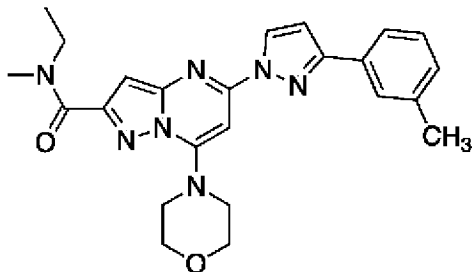
[0195] Соединение 23 получали из промежуточного продукта F и 3-(метокси)этиламина по методике, использованной в примере 19. LC-MS (ESI+): m/z 462 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 4H), 3,87-3,84 (m, 4H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

[0196] Пример 24: N, N-диметил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид



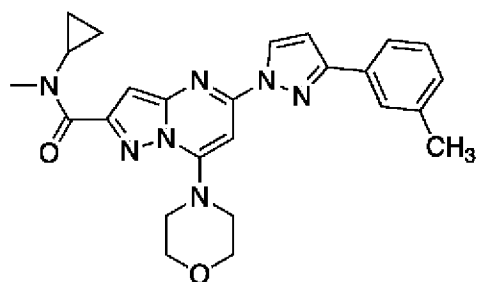
[0197] Соединение 24 получали из промежуточного продукта F и диметиламина по методике, использованной в примере 19. LC-MS (ESI+): m/z 432 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,00-3,98 (m, 4H), 3,89-3,88 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

[0198] Пример 25: N-этил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид



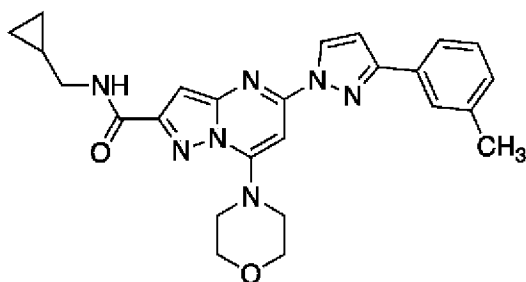
[0199] Соединение 25 получали N-метилированием соединения 19 по методике, использованной в примере 37. LC-MS (ESI+): m/z 446 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,02-3,98 (m, 4H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,32-1,28 (m, 3H).

[0200] Пример 26: N-циклопропил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид



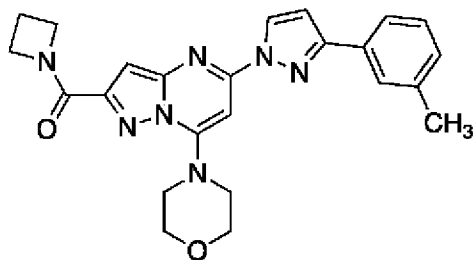
[0201] Соединение 26 получали из промежуточного продукта F и N-метил(циклопропил)амин по методике, использованной в примере 19. LC-MS (ESI+): m/z 458 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,99-3,98 (m, 4H), 3,89-3,88 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 0,88-0,82 (m, 1H), 0,80-0,59 (m, 3H).

[0202] Пример 27: N-(циклопропилметил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид



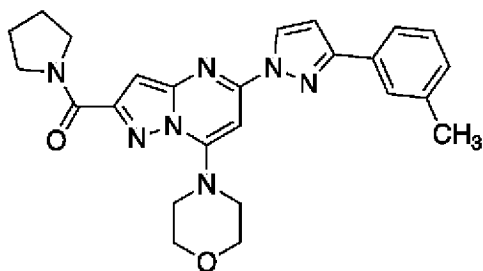
[0203] Соединение 27 получали по реакции промежуточного продукта F с N-(циклопропилметил)амином по методике сочетания, использованной в примере 19. LC-MS (ESI+): m/z 458 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,36 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,83 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,05-4,03 (m, 4H), 3,88-3,85 (m, 4H), 3,37 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,11-1,09 (m, 1H), 0,59-0,57 (m, 2H), 0,33-0,31 (m, 2H).

[0204] Пример 28: азетидин-1-ил(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)метанон



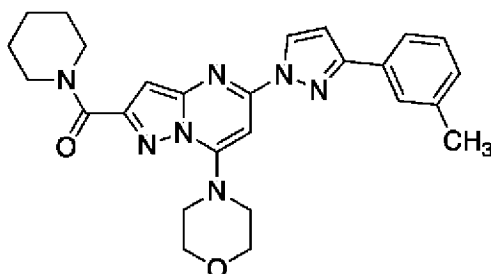
[0205] Соединение 28 получали из азетидина и промежуточного продукта F по методике сочетания, использованной в примере 19. LC-MS (ESI+): m/z 444 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,83-7,66 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,01-3,98 (m, 4H), 3,88-3,85 (m, 4H), 2,45-2,37 (m, 5H).

[0206] Пример 29: (7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон



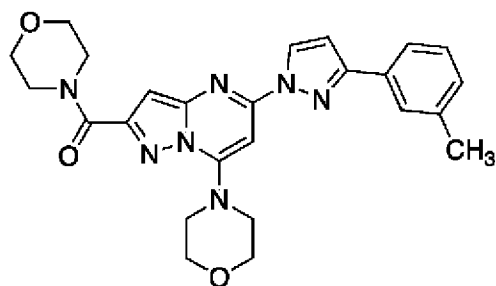
[0207] Соединение 29 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с пирролидином. LC-MS (ESI+): m/z 458 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,00-3,88 (m, 10H), 3,76-3,71 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,98-1,94 (m, 4H).

[0208] Пример 30: (7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-ил)(пиперидин-1-ил)метанон



[0209] Соединение 30 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с пиперидином. LC-MS (ESI+): m/z 472 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,00-3,98 (m, 4H), 3,90-3,88 (m, 4H), 3,80-3,76 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,80-1,60 (m, 6H).

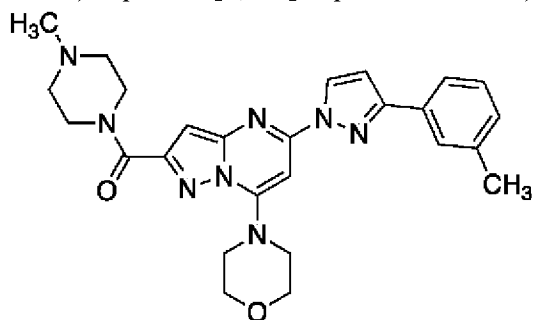
[0210] Пример 31: морфолино(7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-ил)метанон



[0211] Соединение 31 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с морфолином. LC-MS (ESI+): m/z 474 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,36 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,83 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,00-3,97 (m, 6H), 3,90-3,86 (m, 8H), 3,80-3,76 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).

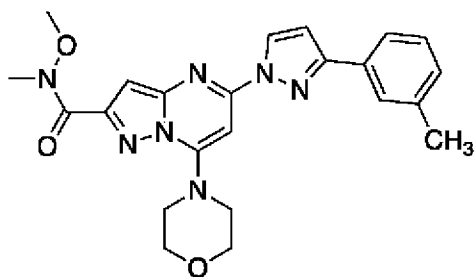
[0212] Пример 32: (4-метилпиперазин-1-ил)(7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-

пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон



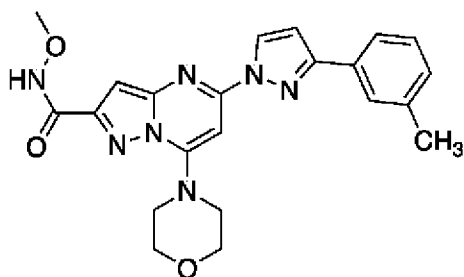
[0213] Соединение 32 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с N-(метил)пиперидином. LC-MS (ESI+): m/z 487 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,83 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,99-3,96 (m, 4H), 3,92-3,87 (m, 8H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 5H), 2,35 (s, 3H).

[0214] Пример 33: N-метокси-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



[0215] Соединение 33 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с N-метокси-N-метиламином. LC-MS (ESI+): m/z 448 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,36 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,13-4,11 (m, 4H), 4,00-3,99 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

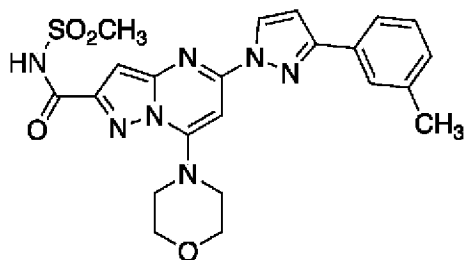
[0216] Пример 34: N-метокси-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



[0217] Соединение 34 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с N-метоксиламинам. LC-MS (ESI+): m/z 434 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,39 (s, 1H), 8,64 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,36 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,83 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,05-

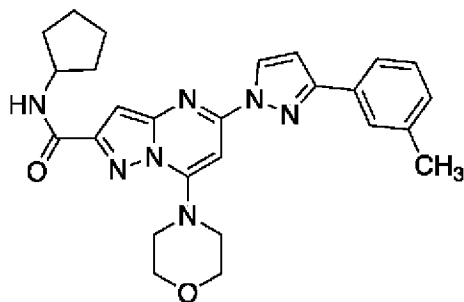
4,02 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,84-3,83 (m, 4H), 2,45 (s, 3H).

[0218] Пример 35: N-(метилсульфонил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид



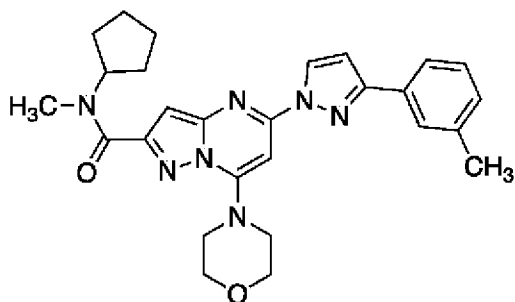
[0219] Соединение 35 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с метилсульфонамидом. LC-MS (ESI+): m/z 482 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,36 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,84 (d, J=2,7 Hz, 1H), 4,05-4,02 (m, 4H), 3,83-3,82 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

[0220] Пример 36: N-циклопентил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид



[0221] Соединение 36 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с циклопентиламином. LC-MS (ESI+): m/z 472 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,89 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,45-4,43 (m, 1H), 4,03-4,02 (m, 4H), 3,85-3,84 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 4H), 1,60-1,56 (m, 2H).

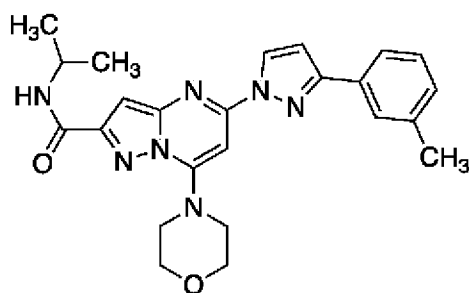
[0222] Пример 37: N-циклопентил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксамид



[0223] К раствору N-циклопентил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-

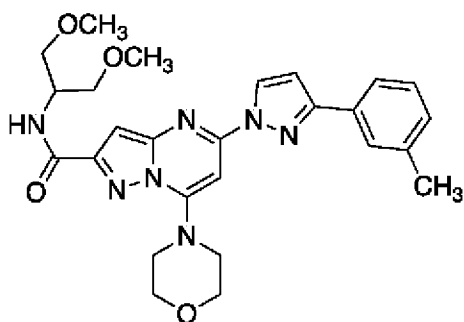
ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамида (соединение 36, 55 мг, 0,11 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли NaN (10 мг, 0,24 ммоль). После перемешивания при этой температуре в течение 0,5 ч к указанному выше раствору добавляли йодметан (25 мг, 0,17 ммоль). После завершения реакции по данным анализа с помощью TLC реакцию останавливали водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM/MeOH (15:1, 3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 1% MeOH/DCM до 5% MeOH/DCM и получали N-циклопентил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (соединение 37, 30 мг, 0,062 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 486 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,76-7,71 (m, 1H), 4,03-4,02 (m, 4H), 3,89-3,87 (m, 4H), 3,11 (s, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,02-1,52 (m, 8H).

[0224] Пример 38: N-изопропил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



[0225] Соединение 38 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с изопропиламином. LC-MS (ESI+): m/z 446 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,04-4,03 (m, 4H), 3,86-3,84 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,6 Hz, 6H).

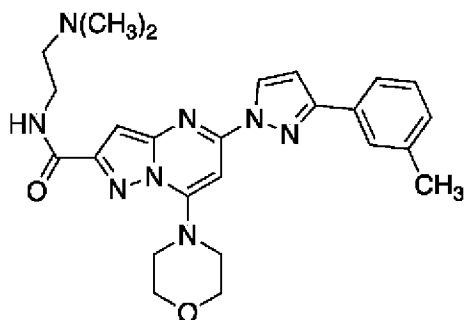
[0226] Пример 39: N-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



[0227] Соединение 39 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с N-(1,3-диметоксипропан-2-

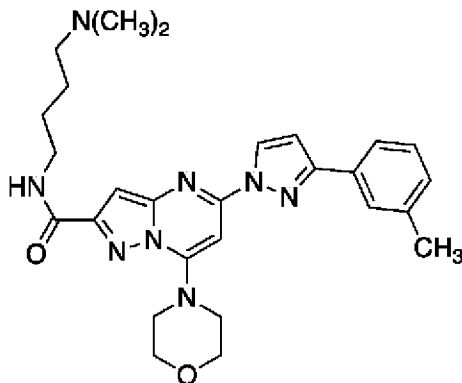
ил)амином. LC-MS (ESI+): m/z 506 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,44 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,83 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,04-4,02 (m, 4H), 3,87-3,85 (m, 4H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,43 (s, 6H), 2,45 (s, 3H).

[0228] Пример 40: N-(2-(диметиламино)этил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



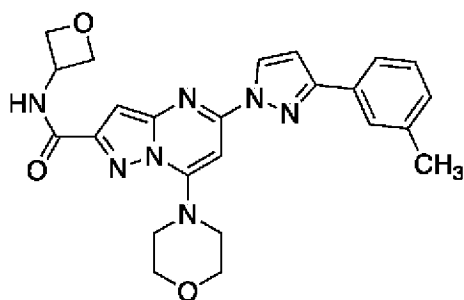
[0229] Соединение 40 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с N-(2-(диметиламино)этил)амином. LC-MS (ESI+): m/z 475 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,40 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 6,97 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,98-3,95 (m, 8H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,43 (s, 3H).

[0230] Пример 41: N-(4-(диметиламино)бутил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



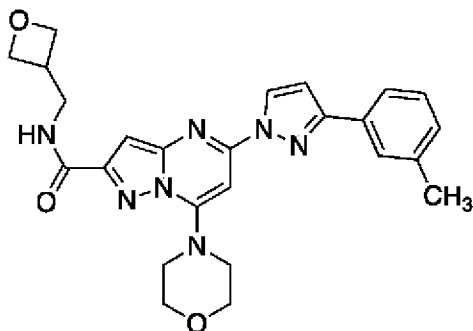
[0231] Соединение 41 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с N-(4-(диметиламино)бутил)амином. LC-MS (ESI+): m/z 503 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,83 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,05-4,03 (m, 4H), 3,88-3,86 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 1,81-1,79 (m, 4H).

[0232] Пример 42: 7-морфолино-N-(оксетан-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



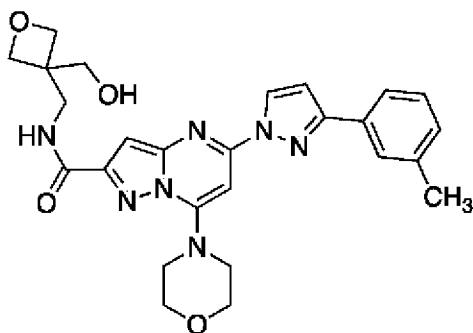
[0233] Соединение 42 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с N-(оксетан-3-ил)амином. LC-MS (ESI+): m/z 460 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 5,36-5,26 (m, 1H), 5,06 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,68 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 4,07-4,04 (m, 4H), 3,86-3,85 (m, 4H), 2,45 (s, 3H).

[0234] Пример 43: 7-морфолино-N-(оксетан-3-илметил)-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксамид



[0235] Соединение 43 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с N-(оксетан-3-илметил)амином. LC-MS (ESI+): m/z 474 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,87 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 4,52 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 4,03-4,01 (m, 4H), 3,85-3,78 (m, 6H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

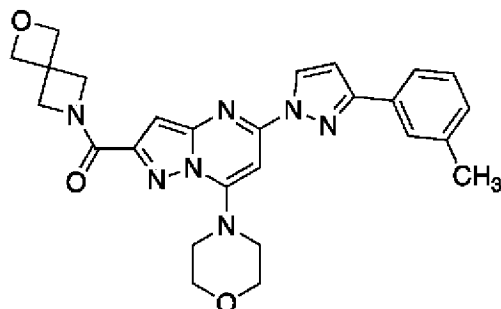
[0236] Пример 44: N-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксамид



[0237] Соединение 44 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с N-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-

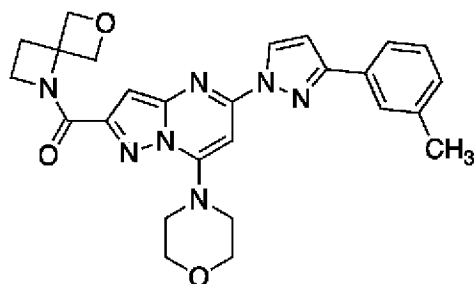
ил)метил)амином. LC-MS (ESI+): m/z 504 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,67-8,64 (m, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,38 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,12 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 4,30 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,89 (s, 8H), 3,68 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,60 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).

[0238] Пример 45: (7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанол



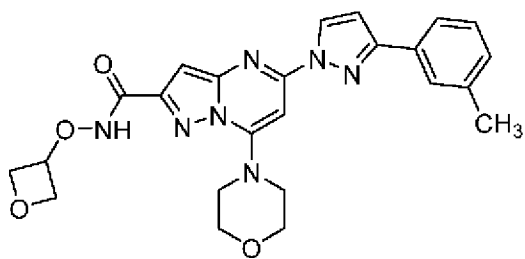
[0239] Соединение 45 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаном. LC-MS (ESI+): m/z 486 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,91-4,83 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,04-4,02 (m, 4H), 3,88-3,87 (m, 4H), 2,45 (s, 3H).

[0240] Пример 46: (7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)метанол

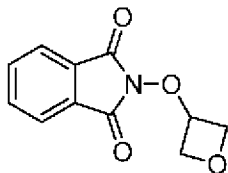


[0241] Соединение 46 получали по той же методике, которую использовали в примере 19, по реакции промежуточного продукта F с 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептаном. LC-MS (ESI+): m/z 486 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,83 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 4,69 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 4,50 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,99-3,97 (m, 4H), 3,88-3,84 (m, 4H), 2,69 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

[0242] Пример 47: 7-морфолино-N-(оксетан-3-илокси)-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид

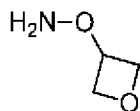


[0243] Синтез 2-(оксетан-3-илокси)изоиндолин-1,3-диона



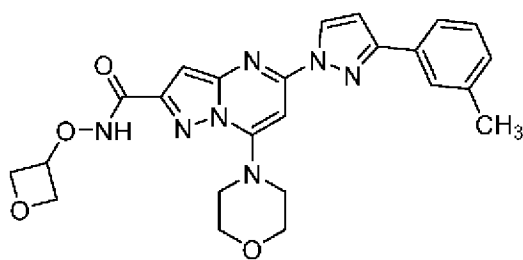
[0244] К раствору 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (4,84 г, 27 ммоль) в THF (120 мл) при 0°C добавляли PPh_3 (8,5 г, 32,4 ммоль), DEAD (6,56 г, 32,4 ммоль) и оксетан-3-ол (2 г, 29,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 30°C в течение ночи. После завершения реакции по данным анализа с помощью TLC реакцию останавливали водным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 25% EtOAc/PE до 33% EtOAc/PE и получали неочищенный 2-(оксетан-3-илокси)изоиндолин-1,3-дион (2,3 г, 10,5 ммоль) в виде белого твердого вещества. Чистота составляла примерно 10%. LC-MS (ESI+): m/z 220 (MH^+).

[0245] Синтез O-(оксетан-3-ил)гидроксиламина



[0246] К раствору неочищенного 2-(оксетан-3-илокси)изоиндолин-1,3-диона (1 г, 0,5 ммоль) в MeOH (75 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (229 мг, 4,58 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C и перемешивали при этой температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь сразу концентрировали. К остатку добавляли EtOAc (10 мл) и осаждалось большое количество твердого вещества. После фильтрования фильтрат концентрировали и получали неочищенный O-(оксетан-3-ил)гидроксиламин (400 мг, 4,49 ммоль). Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

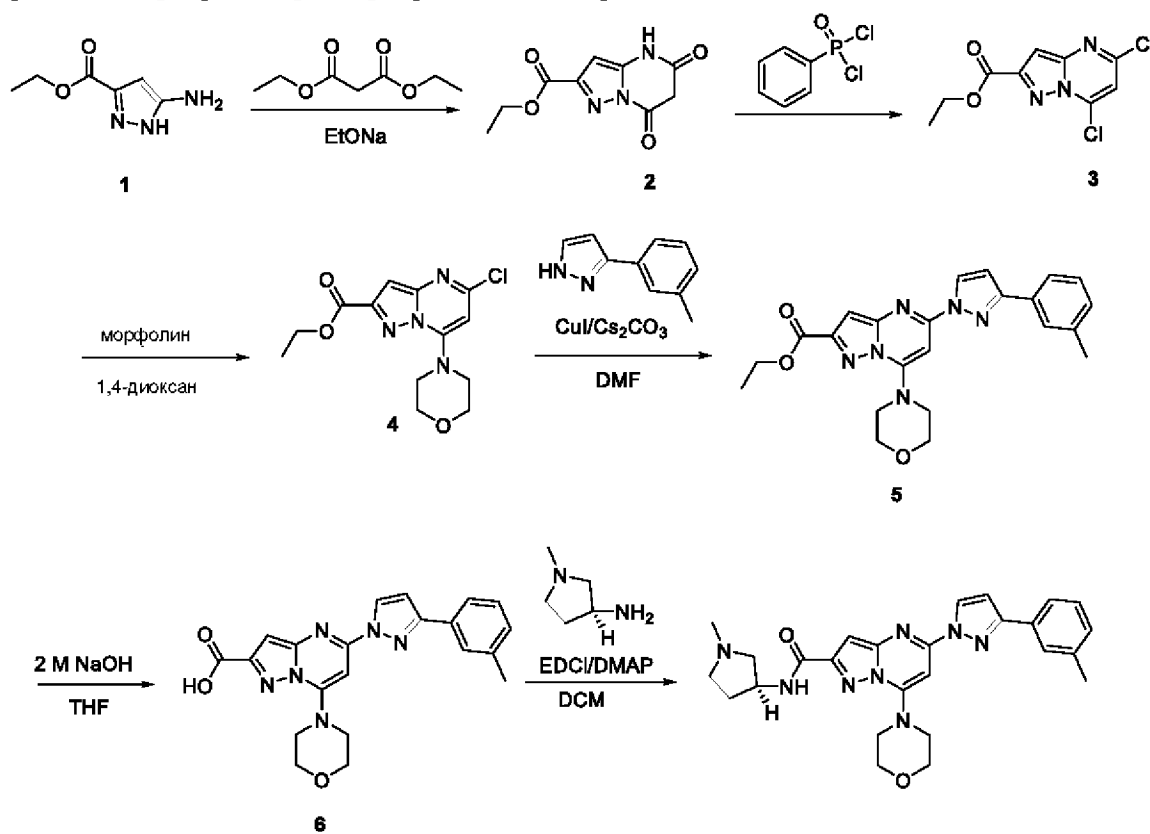
[0247] Синтез 7-морфолино-N-(оксетан-3-илокси)-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксиамида



[0248] Раствор этил-7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,25 ммоль), неочищенного О-(оксетан-3-ил)гидроксиламина (400 мг, 4,49 ммоль), EDCI (154 мг, 0,80 ммоль) и DMAP (98 мг, 0,80 ммоль) в DCM перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции по данным анализа с помощью TLC реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали 7-морфолино-N-(оксетан-3-илокси)-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (соединение 47, 19 мг, 0,04 ммоль). LC-MS (ESI+): m/z 476 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (s, 1H), 8,72 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,38 (t, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,78-4,74 (m, 2H), 4,69-4,65 (m, 2H), 3,89 (s, 8H), 2,40 (s, 3H).

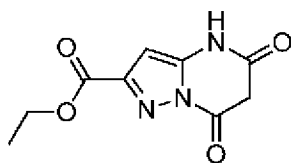
[0249] Общая методика 1

[0250] Соединение 48: N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-7-морфолино-5-[3-(*m*-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



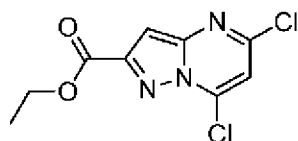
Соединение 48

[0251] Синтез этил-5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата



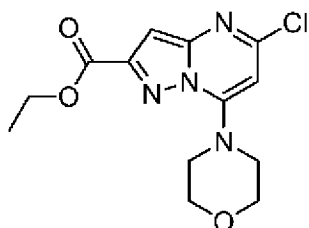
[0252] К безводному EtOH (10 мл) добавляли небольшие кусочки натрия (890 мг, 38,7 ммоль) при КТ осторожно. После растворения всего натрия раствор концентрировали и получали свежеприготовленный NaOEt в виде белого твердого вещества. Свежеприготовленный NaOEt добавляли к смеси диэтилмалоната (40 мл) и этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилата (2 г, 12,9 ммоль). Смесь нагревали при 120°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до rt осаждалось большое количество твердого вещества. После фильтрования осадок на фильтре дважды промывали эфиром и получали этил-5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (5,92 г, 26,5 ммоль) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI+): m/z 224 (MH⁺).

[0253] Синтез этил-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата



[0254] Раствор неочищенного этил-5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (5,92 г, 26,5 ммоль) в дихлориде фенилфосфоновой кислоты (15 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ до pH=8. Водный раствор экстрагировали с помощью DCM/MeOH (15:1, 6×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI+): m/z 260/262 (MH⁺).

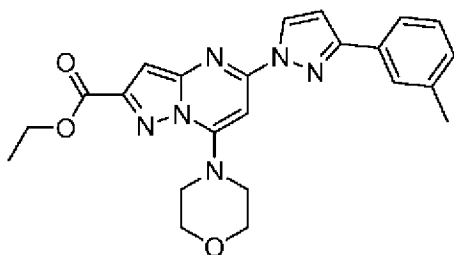
[0255] Синтез этил-5-хлор-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата



[0256] К раствору неочищенного этил-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (4,83 г, 18,6 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли морфолин (3,2 г, 37,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь

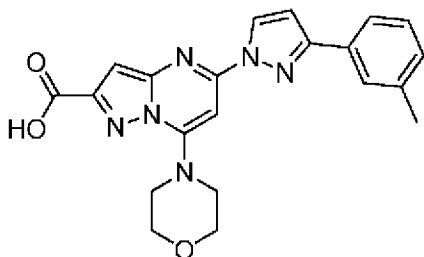
сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали этил-5-хлор-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (3,3 г, 10,6 ммоль) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 311/313 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,98 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 3,98-3,96 (m, 4H), 3,92-3,82 (m, 4H), 1,33 (t, $J=8,4$ Hz, 3H).

[0257] Синтез этил-7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат



[0258] Суспензию этил-5-хлор-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (3,2 г, 10,6 ммоль), 3-(*m*-толил)-1H-пиразола (2,0 г, 12,8 ммоль), CS_2CO_3 (6,9 г, 21,3 ммоль) и CuI (400 мг, 2,1 ммоль) в DMF (120 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакцию останавливали водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM/MeOH (15:1, 3×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 1% MeOH/DCM до 5% MeOH/DCM и получали этил-7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (3,8 г, 8,8 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 433 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,50-4,43 (m, 2H), 4,03-4,01 (m, 4H), 3,93-3,91 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,44 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

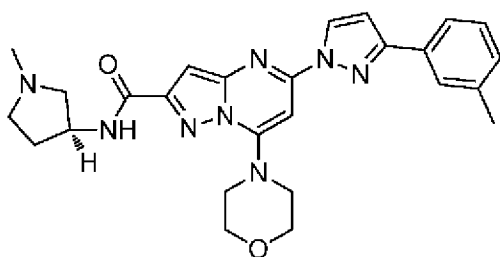
[0259] Синтез 7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты



[0260] К раствору этил-7-морфолино-5-(3-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (3,8 г, 8,8 ммоль) в THF (160 мл) добавляли 2 М водный раствор NaOH (30 мл). Реакционную смесь нагревали при 40 в течение 3 ч. За завершением реакции следили с помощью TLC. К реакционной смеси добавляли 1 М

водный раствор HCl до pH=4. Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновую кислоту (3,5 г, 8,7 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 405 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,38 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,89 (s, 8H), 2,40 (s, 3H).

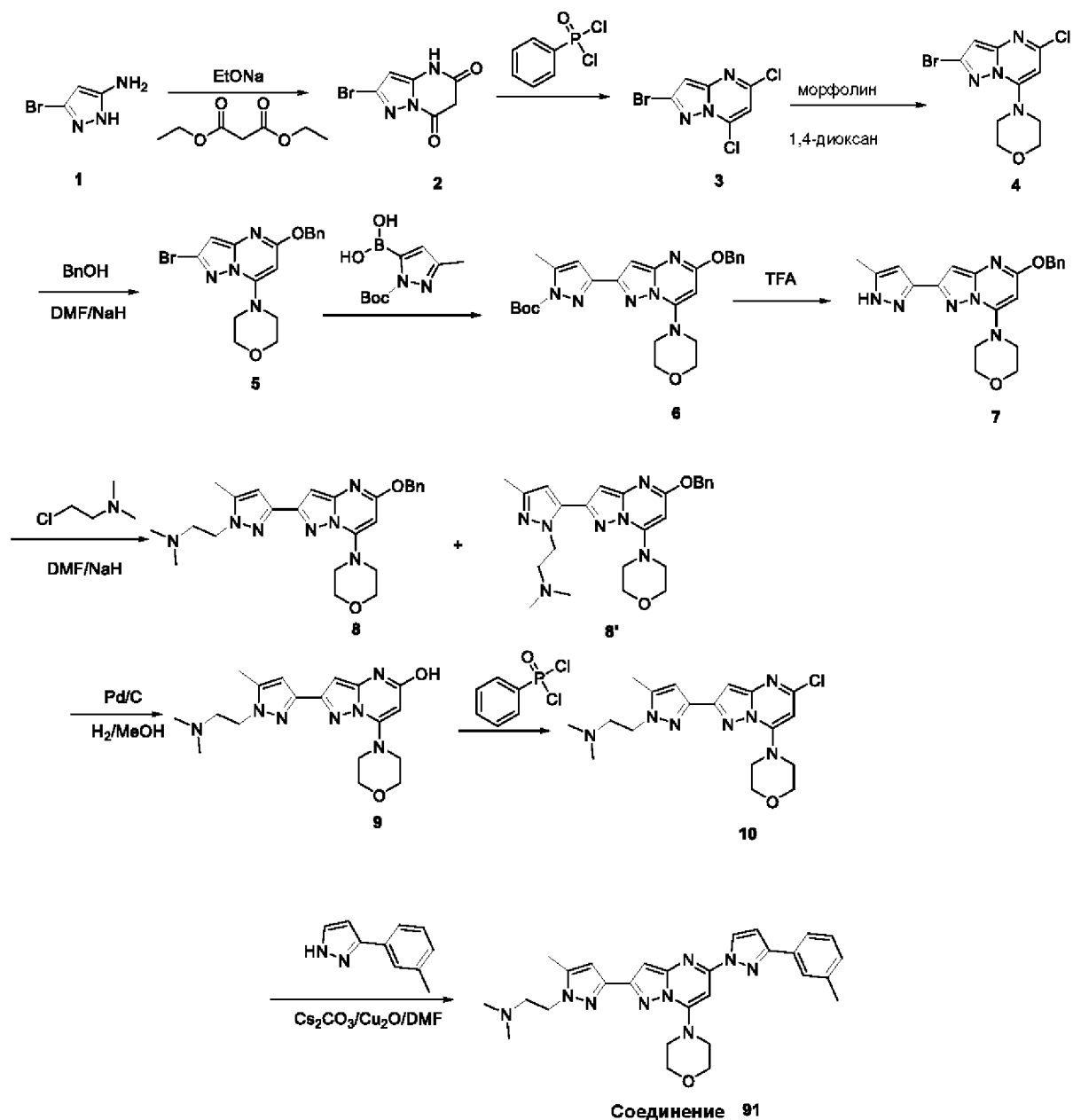
[0261] Синтез (S)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамида



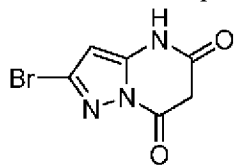
[0262] Раствор 7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (60 мг, 0,15 ммоль), (S)-1-метилпирролидин-3-амина (16 мг, 0,16 ммоль), EDCI (70,8 мг, 0,37 ммоль) и DMAP (46 мг, 0,37 ммоль) в DCM перемешивали при КТ в течение ночи. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 1% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали (S)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид (соединение 48 32 мг, 0,07 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 487 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,38 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,13 (J=2,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,90 (s, 8H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 2H).

[0263] Общая методика 2

[0264] Соединение 91: N, N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин



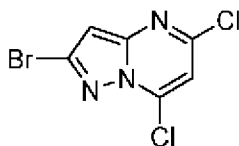
[0265] Синтез 2-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4Н,6Н)-диона



[0266] К раствору диэтилмалоната (50 мл) и 3-бром-1Н-пиразол-5-амин (5 г, 30,86 ммоль) добавляли NaOEt (20% в безводном EtOH, 26 г). Смесь нагревали при 120°C для удаления EtOH с помощью ловушки Дина-Штарка. Затем реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до rt осаждалось большое количество твердого вещества. После фильтрования осадок на фильтре дважды промывали эфиром и получали неочищенный 2-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4Н,6Н)-дион (13,5 г, 59,2 ммоль) в виде желтого

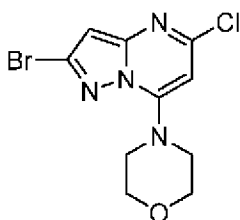
твердого вещества. Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI+): m/z 230/232 (MH^+).

[0267] Синтез 2-бром-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина



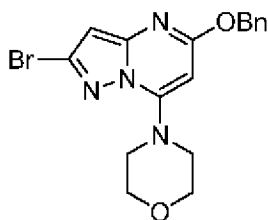
[0268] Раствор неочищенного 2-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4Н,6Н)-диона (13,8 г, 56,7 ммоль) в дихлориде фенилфосфоновой кислоты (100 мл) нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором $NaHCO_3$ до $pH=8$ в бане со льдом. Водный раствор экстрагировали с помощью DCM/MeOH (15:1, 6×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный 2-бром-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин (10 г, 37,8 ммоль). Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI+): m/z 266/268 (MH^+).

[0269] Синтез 4-(2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина



[0270] К раствору неочищенного 2-бром-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (10 г, 37,8 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) добавляли морфолин (6,58 г, 75,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали 4-(2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (8,6 г, 27,2 ммоль) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 317/319 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ((6,52 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,98-3,93 (m, 4H), 3,82-3,76 (m, 4H).

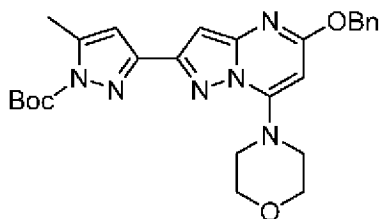
[0271] Синтез 4-(5-(бензилокси)-2-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина



[0272] К раствору фенилметанола (1,71 г, 15,8 ммоль) в DMF (60 мл) добавляли $NaNH$ (1,27 г, 31,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли раствор 4-(2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (5

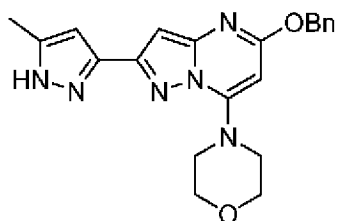
г, 15,8 ммоль) в DMF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. За завершением реакции следили с помощью TLC. К указанному выше раствору добавляли воду (200 мл) и осаждалось большое количество твердого вещества. После фильтрования осадок на фильтре дважды промывали эфиром и получали 4-(5-(бензилокси)-2-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (7,5 г, 19,3 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 389/391 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) ((7,61-7,32 (m, 5H), 6,34 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,98-3,92 (m, 4H), 3,66-3,59 (m, 4H).

[0273] Синтез трет-бутил-3-(5-(бензилокси)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата



[0274] Суспензию 4-(5-(бензилокси)-2-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (7,5 г, 19,3 ммоль), (1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)бороновой кислоты (4,78 г, 21,2 ммоль), Pd(PPh)₂Cl₂ (1,35 г, 1,92 ммоль) и CsF (8,77 г, 57,7 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/Н₂O (330 мл, 10:1) нагревали при 95°C в течение ночи. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 25% EtOAc/гексан до 33% EtOAc/гексан и получали трет-бутил-3-(5-(бензилокси)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (4,2 г, 8,57 ммоль) в виде светло-желтого масла. LC-MS (ESI+): m/z 491 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) ((7,48-7,42 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3 H), 6,50 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,94-3,88 (m, 4H), 3,68-3,63 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

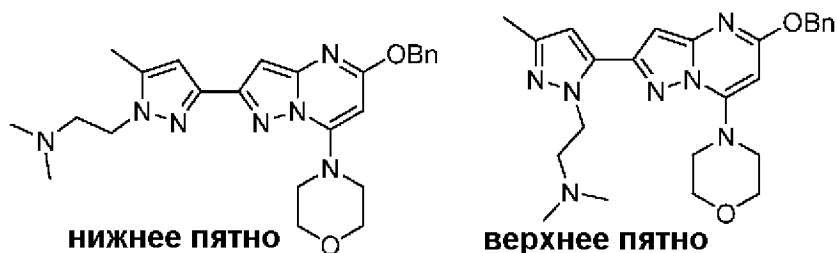
[0275] Синтез 4-(5-(бензилокси)-2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина



[0276] Раствор трет-бутил-3-(5-(бензилокси)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (4,2 г, 8,57 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли TFA (5 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ до pH=8. Осаждалось большое количество твердого вещества. После фильтрования осадок на фильтре дважды промывали эфиром и получали неочищенный 4-

(5-(бензилокси)-2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (4,5 г, 11,5 ммоль) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI+): m/z 391 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (δ 7,48-7,42 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3 H), 6,58 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,98-3,92 (m, 4H), 3,68-3,61 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).

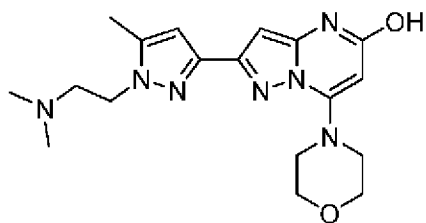
[0277] Синтез 2-(3-(5-(бензилокси)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-N, N-диметилэтанамин и 2-(5-(5-(бензилокси)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-N, N-диметилэтанамин



[0278] К раствору неочищенного 4-(5-(бензилокси)-2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (4,5 г, 11,5 ммоль) в DMF добавляли Cs_2CO_3 (11,28 г, 34,62 ммоль) и 2-хлор-N, N-диметилэтанамингидрохлорид (2 г, 13,85 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. На хроматограмме TLC обнаружены два новых пятна. LC-MS показывала наличие искомого продукта. После охлаждения до rt реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×70 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 5% MeOH/DCM до 10% MeOH/DCM и получали 2-(5-(5-(бензилокси)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-N, N-диметилэтанамин (верхнее пятно, 2,1 г, 4,5 ммоль) и 2-(3-(5-(бензилокси)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-N, N-диметилэтанамин (нижнее пятно, 0,6 г, 1,3 ммоль) в виде белого твердого вещества.

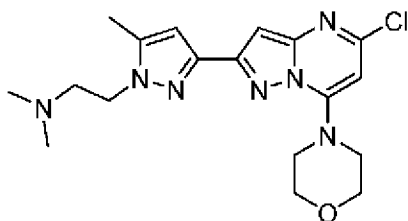
[0279] 2-(5-(5-(бензилокси)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-N, N-диметилэтанамин (верхнее пятно). LC-MS (ESI+): m/z 462 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48-7,42 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3 H), 6,48 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,66 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,98-3,92 (m, 4H), 3,70-3,64 (m, 4H), 2,76 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 6H). 2-(3-(5-(бензилокси)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-N, N-диметилэтанамин (нижнее пятно). LC-MS (ESI+): m/z 462 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48-7,42 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3 H), 6,64 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,33 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,98-3,93 (m, 4H), 3,68-3,63 (m, 4H), 3,08 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,36 (s, 3H).

[0280] Синтез 2-(1-(2-(диметиламино)этил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ола



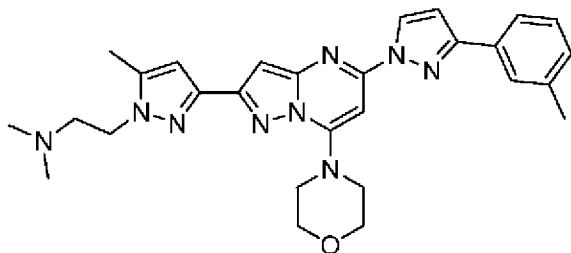
[0281] К раствору 2-(3-(5-(бензилокси)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-N, N-диметилэтанамина (0,6 г, 1,3 ммоль) в MeOH добавляли Pd/C под давлением из баллона с H₂ при КТ в течение 4 ч. За завершением реакции следили с помощью TLC. После фильтрования фильтрат сразу концентрировали и получали неочищенный 2-(1-(2-(диметиламино)этил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ол (0,4 г, 1,01 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI⁺): m/z 372 (H⁺).

[0282] Синтез 2-(3-(5-хлор-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-N, N-диметилэтанамина



[0283] Раствор 2-(1-(2-(диметиламино)этил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ола (0,4 г, 1,01 ммоль) в дихлориде фенилфосфоновой кислоты (15 мл) нагревали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ до pH=8. Водный раствор экстрагировали с помощью DCM/MeOH (15:1, 2×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ и получали 2-(3-(5-хлор-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-N, N-диметилэтанамин (250 мг, 0,64 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI⁺): m/z 390/392 (MH⁺).

[0284] Синтез N, N-диметил-2-(5-метил-3-(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этанамина

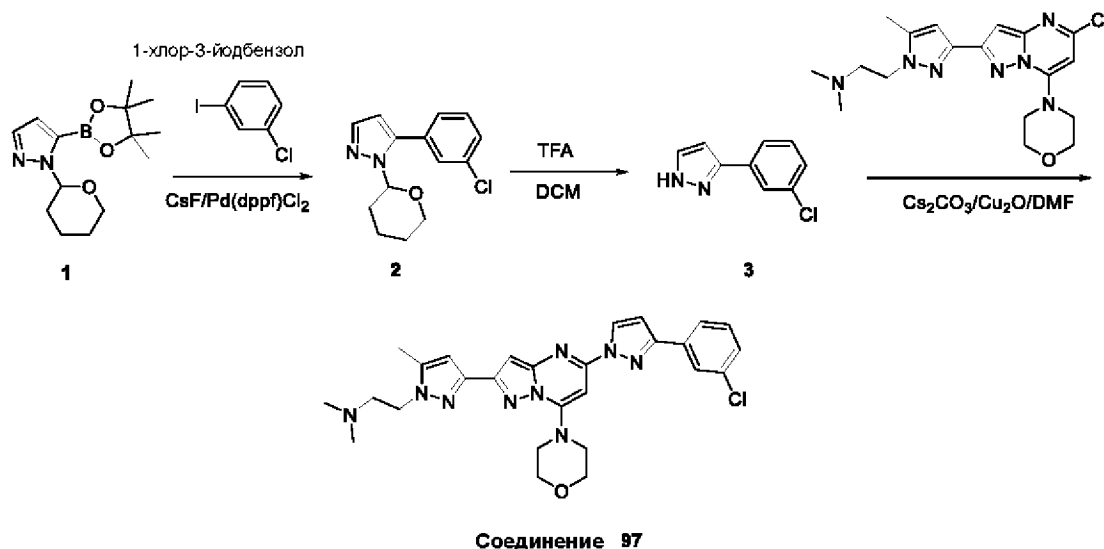


[0285] Суспензию 2-(3-(5-хлор-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-N, N-диметилэтанамина (39 мг, 0,10 ммоль), 4-(м-толил)-1Н-

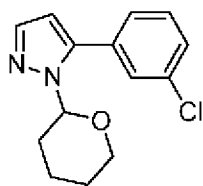
пиразола (17 мг, 0,11 ммоль), Cs_2CO_3 (65 мг, 0,20 ммоль) и Cu_2O (2,8 мг, 0,02 ммоль) в DMF (5 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 5% MeOH/DCM до 10% MeOH/DCM и получали N, N-диметил-2-(5-метил-3-(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанамин (соединение 91 9 мг, 0,018 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 512 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,76-7,61 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81-6,75 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 4H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (s, 9H).

[0286] Общая методика 3

[0287] Соединение 97: 2-[3-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-N, N-диметилэтанамин

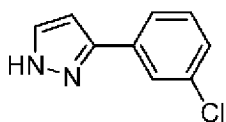


[0288] Синтез 5-(3-хлорфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола



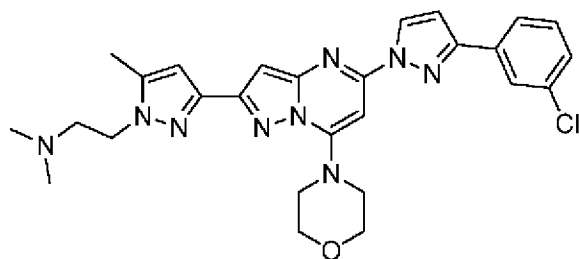
[0289] Суспензию 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (500 мг, 1,18 ммоль), 1-хлор-3-йодбензола (280 мг, 1,18 ммоль), CsF (488 мг, 3,21 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (225 мг, 0,30 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/ H_2O (44 мл, 10:1) нагревали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 10% EtOAc/гексан до 20% EtOAc/гексан и получали неочищенный 5-(3-хлорфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (377 мг, 1,44 ммоль) в виде желтого масла. LC-MS (ESI+): m/z 263/265 (MH^+).

[0290] Синтез 3-(3-хлорфенил)-1H-пиразола



[0291] К раствору неочищенного 5-(3-хлорфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола (377 мг, 1,44 ммоль) в DCM добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 до pH=8. Водный раствор экстрагировали с помощью DCM/MeOH (15:1, 3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS (ESI+): m/z 179/181 (MH^+).

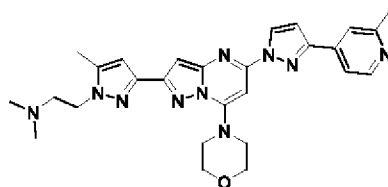
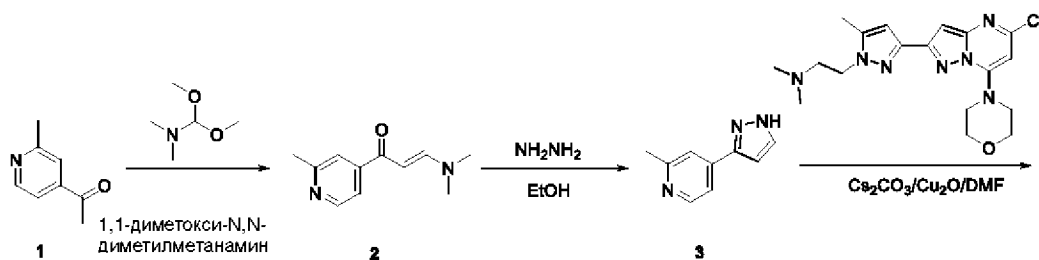
[0292] Синтез 2-(3-(5-(3-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-1-ил)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилэтанамин



[0293] Суспензию 3-(3-хлорфенил)-1H-пиразола (22 мг, 0,12 ммоль), 2-(3-(5-хлор-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилэтанамин (40 мг, 0,10 ммоль), Cs_2CO_3 (68 мг, 0,20 ммоль) и Cu_2O (3 мг, 0,02 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали 2-(3-(5-(3-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-1-ил)-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилэтанамин (соединение 97, 15,2 мг, 0,03 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 532/534 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,81-6,78 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,95-3,89 (m, 4H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 6H).

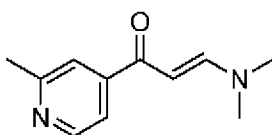
[0294] Общая методика 4

[0295] Соединение 96: N,N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин



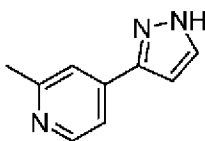
Соединение 96

[0296] Синтез (E)-3-(диметиламино)-1-(2-метилпиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она



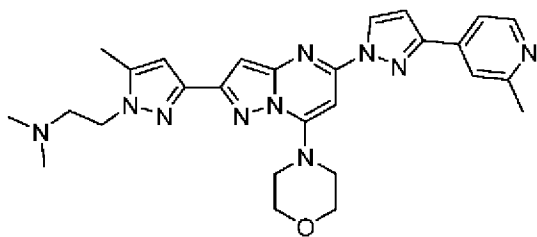
[0297] Раствор 1-(2-метилпиридин-4-ил)этанона (100 мг, 0,75 ммоль) в 1,1-диметокси-N, N-диметилметанамине кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали (E)-3-(диметиламино)-1-(2-метилпиридин-4-ил)проп-2-ен-1-он (135 мг, 0,71 ммоль) в виде желтого масла. LC-MS (ESI+): m/z 191 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=12,3$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J=12,3$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

[0298] Синтез 2-метил-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридина



[0299] К раствору (E)-3-(диметиламино)-1-(2-метилпиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (135 мг, 0,71 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли гидразин (0,3 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакцию останавливали водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 2-метил-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин (109 мг, 0,68 ммоль) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 160 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 6,73 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

[0300] Синтез N, N-диметил-2-(5-метил-3-(5-(3-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-7-морфолинопиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанамина

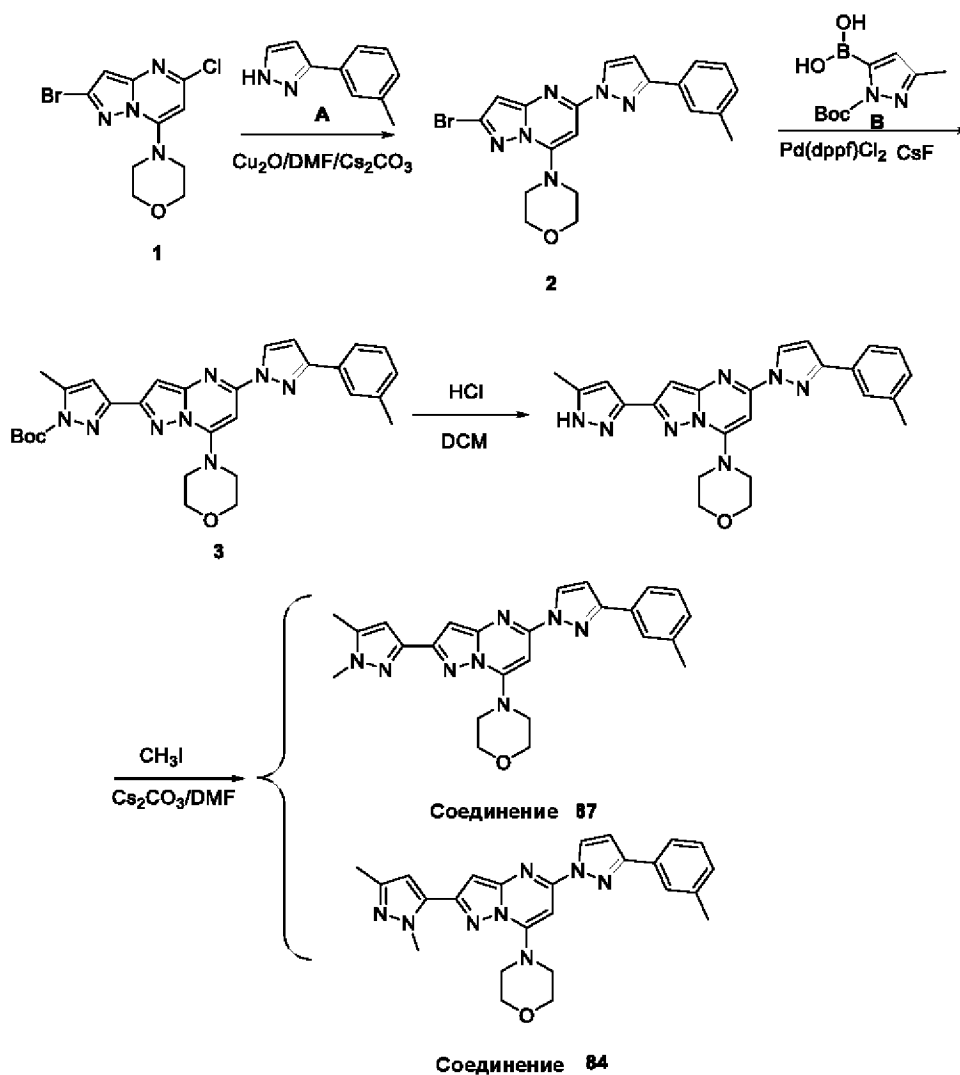


[0301] Суспензию 2-метил-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридина (20 мг, 0,12 ммоль), 2-(3-(5-хлор-7-морфолинопиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-N, N-диметилэтанамина (40 мг, 0,10 ммоль), Cs₂CO₃ (68 мг, 0,20 ммоль) и Cu₂O (2 мг, 0,01 ммоль) в DMF (4 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали N, N-диметил-2-(5-метил-3-(5-(3-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-7-морфолинопиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанимин (соединение 96 15,6 мг, 0,03 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 513 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,57 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 4H), 3,95-3,91 (m, 4H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 6H).

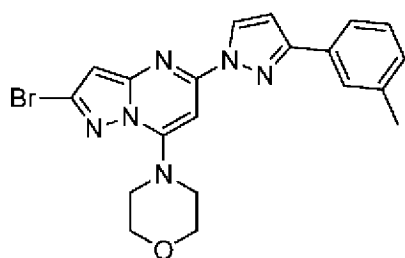
[0302] Общая методика 5

[0303] Соединение 84: 4-[2-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]морфолин и

[0304] Соединение 87: 4-[2-(1,5-диметилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]морфолин



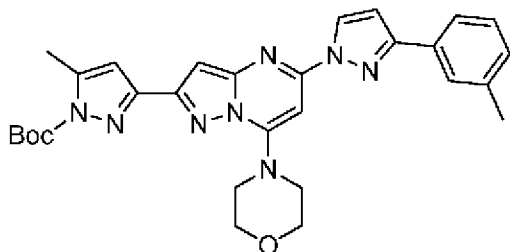
[0305] Синтез 4-(2-бром-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина



[0306] Суспензию 4-(2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (5 г, 15,8 ммоль), 3-фенил-1Н-пиразола (2,75 г, 17,4 ммоль), Cs_2CO_3 (10,3 г, 31,6 ммоль) и Cu_2O (453 мг, 3,2 ммоль) в DMF (80 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 20% EtOAc/гексан до 33% EtOAc/гексан и получали 4-(2-бром-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (5,0 г, 11,4 ммоль) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z

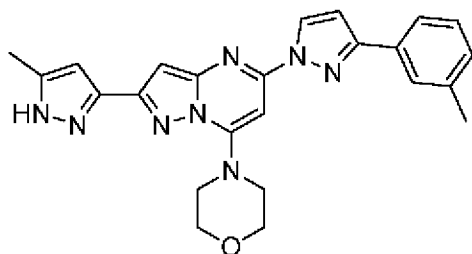
439/441 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,80-7,62 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,05-3,95 (m, 4H), 3,85-3,80 (m, 4H), 2,44 (s, 3H).

[0307] Синтез трет-бутил-5-метил-3-(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата



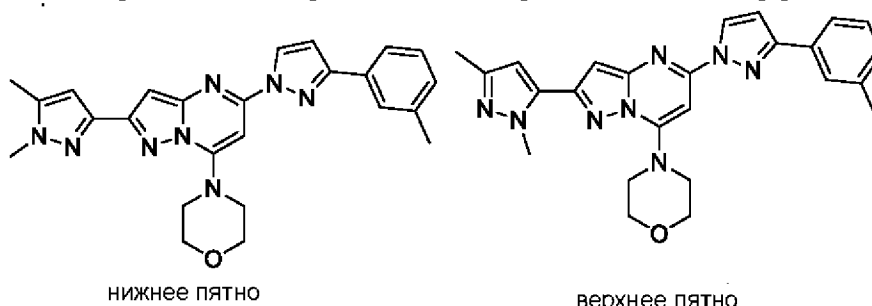
[0308] Суспензию 4-(2-бром-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (200 мг, 0,46 ммоль), (1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (114 мг, 0,50 ммоль), CsF (208 мг, 1,37 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (32 мг, 0,05 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/ H_2O (22 мл, 10:1) нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 20% EtOAc/гексан до 33% EtOAc/гексан и получали 5-метил-3-(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (220 мг, 0,41 ммоль) в виде бесцветного масла. LC-MS (ESI^+): m/z 541 (MH^+).

[0309] Синтез 4-(2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина



[0310] К раствору 4-(2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (220 мг, 0,41 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли раствор $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (2 мл). За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 до $\text{pH}=8$. Водный раствор экстрагировали с помощью DCM/MeOH (15:1, 2×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали 4-(2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (138 мг, 0,31 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI^+): m/z 441 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,61 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,81 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,56 (brs, 1H), 4,05-4,00 (m, 4H), 3,95-3,85 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

[0311] Синтез 4-(2-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина и 4-(2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина



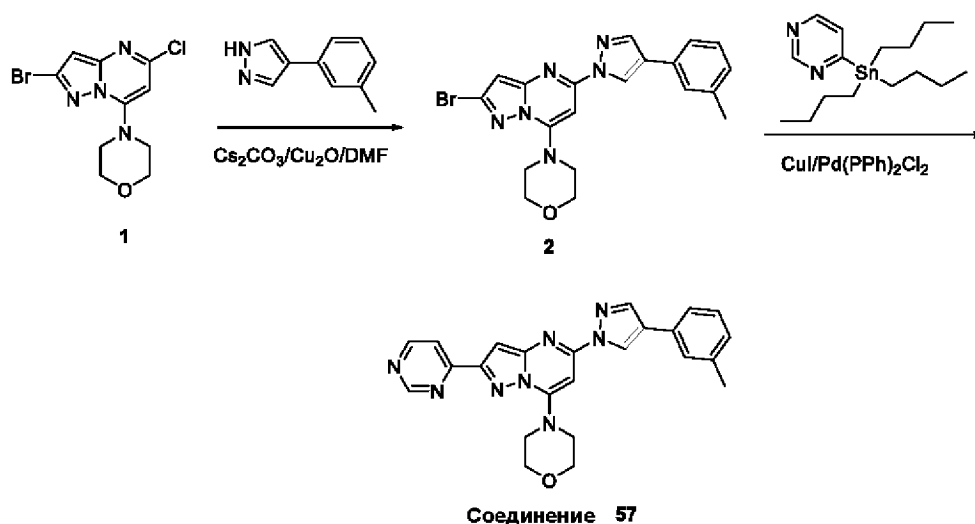
[0312] К суспензии 4-(2-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (100 мг, 0,23 ммоль) и Cs_2CO_3 (222 мг, 0,68 ммоль) в DMF (5 мл) при КТ добавляли CH_3I (48 мг, 0,34 ммоль). За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакцию останавливали водой (50 мл) и раствор экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 5% MeOH/DCM до 8% MeOH/DCM и получали 4-(2-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (соединение 87, нижнее пятно, 21 мг, 0,046 ммоль) и 4-(2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (соединение 84, верхнее пятно, 42 мг, 0,092 ммоль).

[0313] 4-(2-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (соединение 87, нижнее пятно). LC-MS (ESI+): m/z 455 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,36 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,83-6,82 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,07-4,02 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

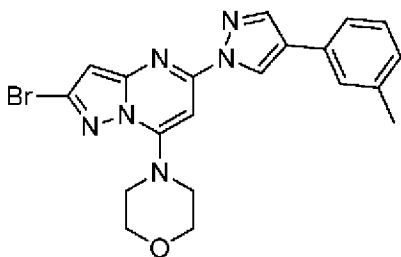
[0314] 4-(2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (соединение 84, верхнее пятно). LC-MS (ESI+): m/z 455 (MH^+). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,33 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,79 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,02-3,90 (m, 4H), 3,88-3,85 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

[0315] Общая методика 6

[0316] Соединение 57: 4-[5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-пиримидин-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин

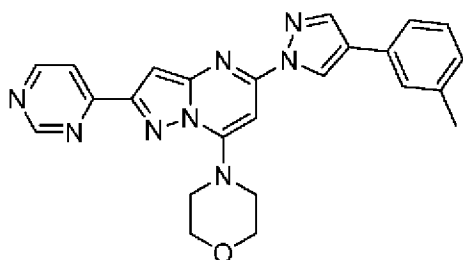


[0317] Синтез 4-(2-бром-5-(4-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина



[0318] Суспензию 4-(2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (3 г, 9,45 ммоль), 4-(м-толил)-1H-пиразол (1,5 г, 9,45 ммоль), Cs_2CO_3 (6,16 г, 18,9 ммоль) и Cu_2O (135 мг, 0,945 ммоль) в DMF (150 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали 4-(2-бром-5-(4-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (4,5 г, 10,27 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI⁺): m/z 439/441 (MH^+). ¹HNMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,47-7,33 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,98-3,92 (m, 4H), 3,85-3,78 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

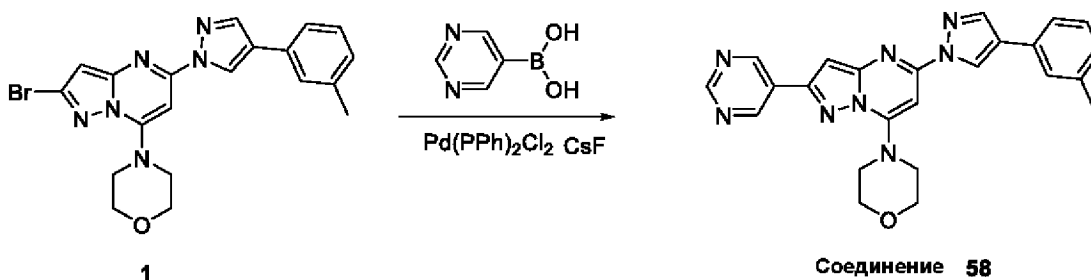
[0319] Синтез 4-(2-(пиримидин-4-ил)-5-(4-(м-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина



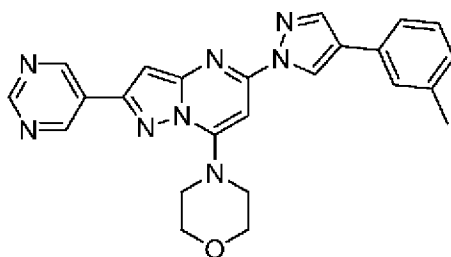
[0320] Суспензию 4-(2-бром-5-(4-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (100 мг, 0,23 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (168 мг, 0,45 ммоль), CuI (13 мг, 0,068 ммоль) и Pd(PPh)₂Cl₂ в DMF (3 мл) нагревали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 3 ч. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 3% MeOH/DCM и получали 4-(2-(пиримидин-4-ил)-5-(4-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (соединение 57, 24 мг, 0,055 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI⁺): *m/z* 439 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,33 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,10-4,00 (m, 4H), 3,92-3,81 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

[0321] Общая методика 7

[0322] Соединение 58: 4-[5-[4-(*m*-толил)пиразол-1-ил]-2-пиримидин-5-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин



[0323] Синтез 4-(2-(пиримидин-5-ил)-5-(4-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина

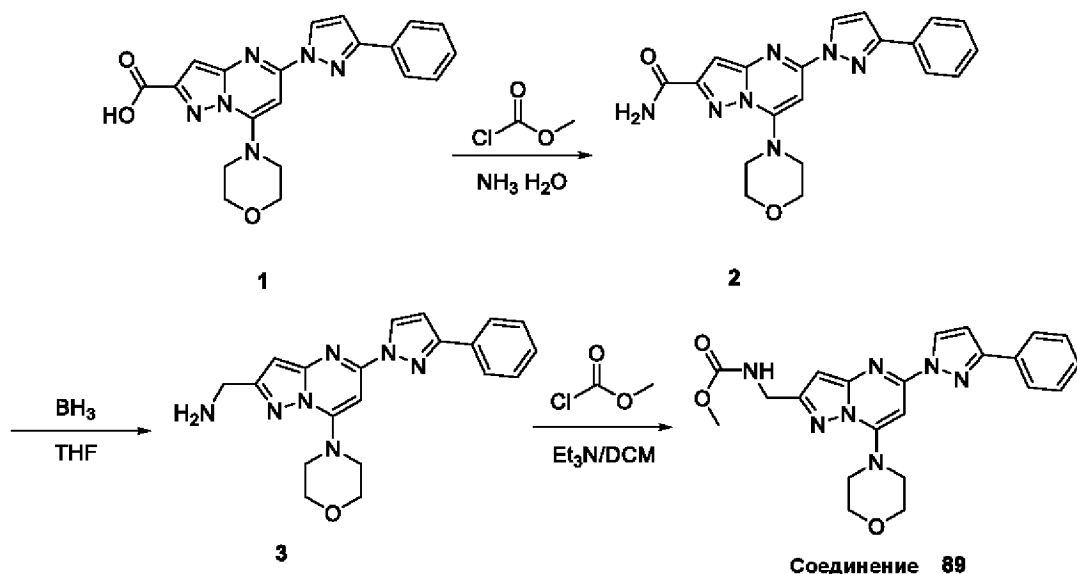


[0324] Суспензию 4-(2-бром-5-(4-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолина (100 мг, 0,23 ммоль), пиримидин-5-илбороновой кислоты (34 мг, 0,28 ммоль), CsF (52 мг, 0,34 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (16 мг, 0,023 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/H₂O (7,5 мл, 2:1) нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 1% MeOH/DCM до 2% MeOH/DCM и получали 4-(2-(пиримидин-5-ил)-5-(4-(*m*-толил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин (соединение 58, 21 мг, 0,048 ммоль) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI⁺): *m/z* 439 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,38-9,25 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,13 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (s, 1H),

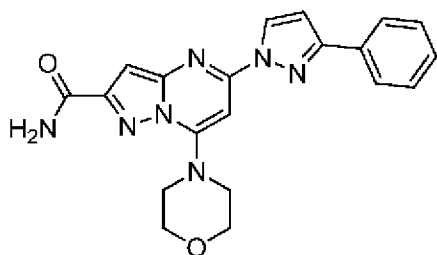
4,10-4,00 (m, 4H), 3,95-3,86 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

[0325] Общая методика 8

[0326] Соединение 89: Метил-N-[[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метил]карбамат

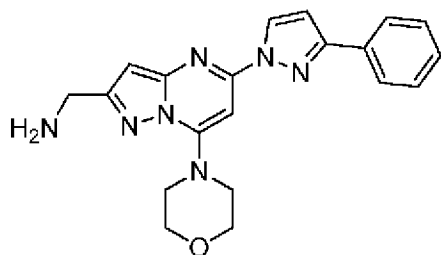


[0327] Синтез 7-морфолино-5-(3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамида



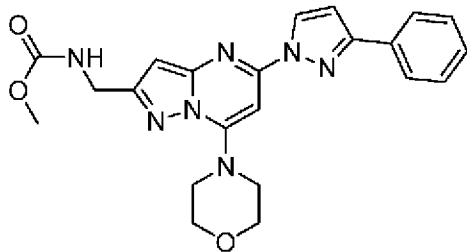
[0328] К раствору 7-морфолино-5-(3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (370 мг, 0,94 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли метилхлорформиат (107 мг, 1,12 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин и затем к смеси добавляли гидроксид аммония (143 мг, 1,44 ммоль). За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 10% MeOH/DCM и получали 7-морфолино-5-(3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамида (326 мг, 0,84 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI+): m/z 390 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,10-8,00 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,53-7,30 (m, 3H), 7,16 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,95-3,85 (m, 8H).

[0329] Синтез (7-морфолино-5-(3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанамина



[0330] К раствору 7-морфолино-5-(3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамида (200 мг, 0,26 ммоль) в THF (50 мл) добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран (2 мл, 1,02 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакцию останавливали 1 М водным раствором HCl и затем значение pH доводили до 8 раствором NaHCO₃. Водный раствор экстрагировали с помощью DCM/MeOH (10:1, 3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 5% MeOH/DCM и получали (7-морфолино-5-(3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанамин (110 мг, 0,29 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI⁺): m/z 376 (MH⁺).

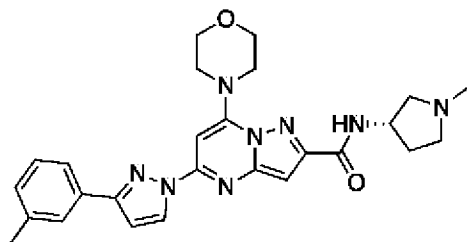
[0331] Синтез метил-((7-морфолино-5-(3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метил)карбамата



[0332] К раствору (7-морфолино-5-(3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанамина (55 мг, 0,013 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли метилхлорформиат (13,8 мг, 0,016 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин и затем к смеси добавляли Et₃N (22 мг, 0,026 ммоль). За завершением реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь сразу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме от 2% MeOH/DCM до 10% MeOH/DCM и получали метил-((7-морфолино-5-(3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метил)карбамат (соединение 89, 16 мг, 0,037 ммоль) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI⁺): m/z 434 (MH⁺). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J=6,9 Hz, 2H), 7,49-7,36 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,82 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,24 (brs, 1H), 4,59 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,13-4,02 (m, 4H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,74 (s, 3H).

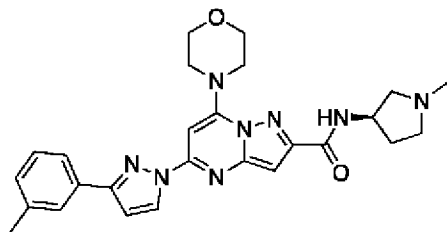
[0333] Пример 48: N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-7-морфолино-5-[3-(м-

толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



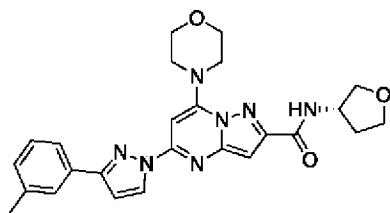
[0334] Соединение 48 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 487 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,38 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,13 ($J=2,4$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,90 (s, 8H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 2H).

[0335] Пример 49: N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



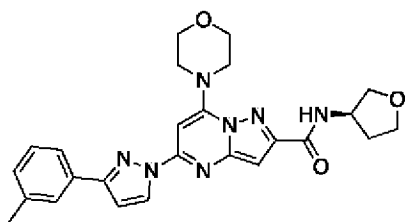
[0336] Соединение 49 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 487 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,38 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 3,90 (s, 8H), 2,83-2,73 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H).

[0337] Пример 50: 7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



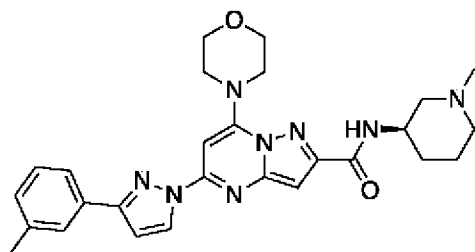
[0338] Соединение 50 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 474 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,07 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,07-3,94 (m, 6H), 3,90-3,78 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,41-2,39 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H).

[0339] Пример 51: 7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



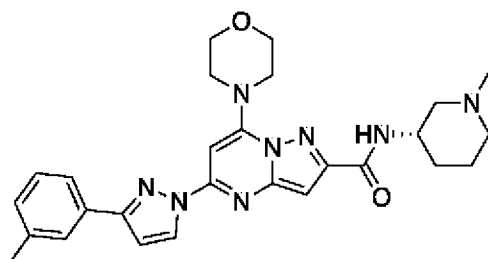
[0340] Соединение 51 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 474 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,07 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 6H), 3,90-3,78 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H).

[0341] Пример 52: N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



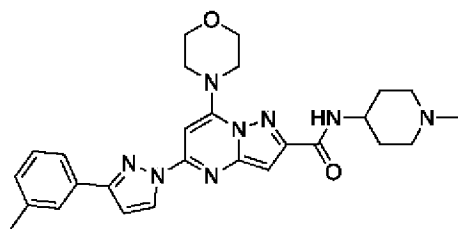
[0342] Соединение 52 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 501 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,72 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,38 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,90 (s, 8H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H).

[0343] Пример 53: N-[(3S)-1-метил-3-пиперидил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



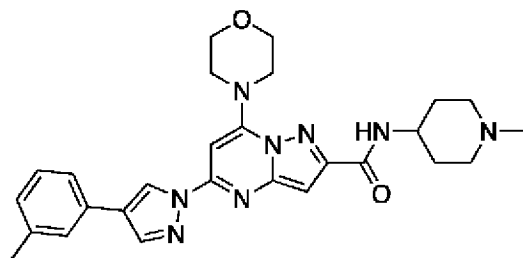
[0344] Соединение 53 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 501 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,72 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,38 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,90 (s, 8H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H).

[0345] Пример 54: N-(1-метил-4-пиперидил)-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



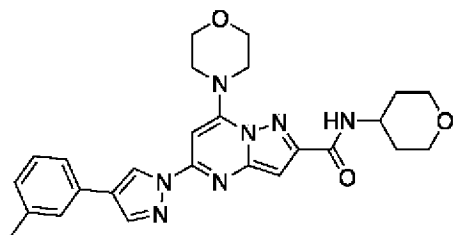
[0346] Соединение 54 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 501 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,16-8,06 (m, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,38 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,90-3,80 (m, 9H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 5H), 1,91-1,73 (m, 4H).

[0347] Пример 55: N-(1-метил-4-пиперидил)-7-морфолино-5-[4-(*m*-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксамид



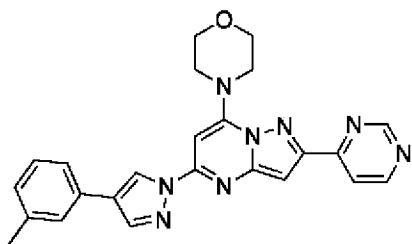
[0348] Соединение 55 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 501 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,32-4,21 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 4H), 3,86-3,79 (m, 4H), 3,65-3,60 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,55-2,47 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 2H).

[0349] Пример 56: 7-морфолино-5-[4-(*m*-толил)пиразол-1-ил]-N-тетрагидропиран-4-илпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксамид



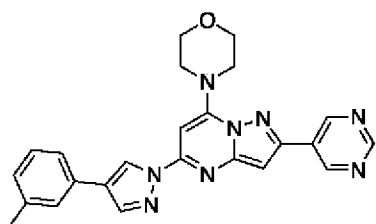
[0350] Соединение 56 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 488 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 6H), 3,85-3,75 (m, 4H), 3,61-3,54 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 2H).

[0351] Пример 57: 4-[5-[4-(*m*-толил)пиразол-1-ил]-2-пиримидин-4-илпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил]морфолин



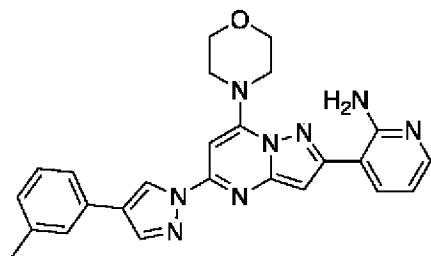
[0352] Соединение 57 получали по общим методикам 2 и 6. LC-MS (ESI+): m/z 439 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,10-4,00 (m, 4H), 3,92-3,81 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

[0353] Пример 58: 4-[5-[4-(*m*-толил)пиразол-1-ил]-2-пиримидин-5-илпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил]морфолин



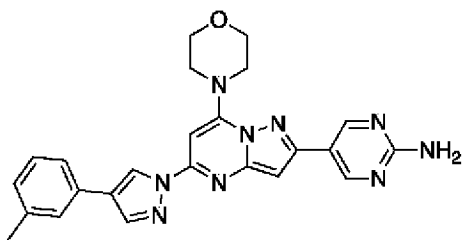
[0354] Соединение 58 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 439 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,38-9,25 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,13 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,10-4,00 (m, 4H), 3,95-3,86 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

[0355] Пример 59: 3-[7-морфолино-5-[4-(*m*-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин



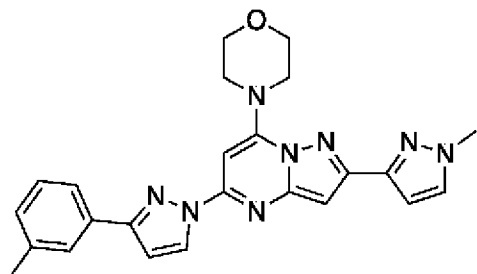
[0356] Соединение 59 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 453 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,09 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,85-3,80 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

[0357] Пример 60: 5-[7-морфолино-5-[4-(*m*-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин



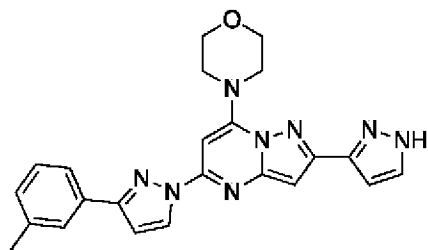
[0358] Соединение 60 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 454 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,07 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,92 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 3,89 (s, 8H), 2,36 (s, 3H).

[0359] Пример 61: 4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-[3-(*м*-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-*а*]пиримидин-7-ил]морфолин



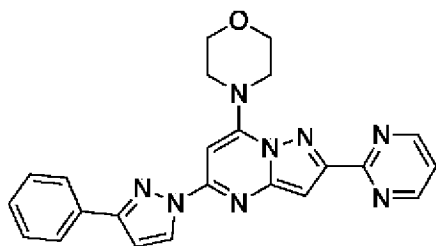
[0360] Соединение 61 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 441 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,77-7,61 (m, 2H), 7,42 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,83-6,81 (m, 2H), 6,76 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 4,13-4,08 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,95-3,90 (m, 4H), 2,45 (s, 3H).

[0361] Пример 62: 4-[5-[3-(*м*-толил)пиразол-1-ил]-2-(1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-*а*]пиримидин-7-ил]морфолин



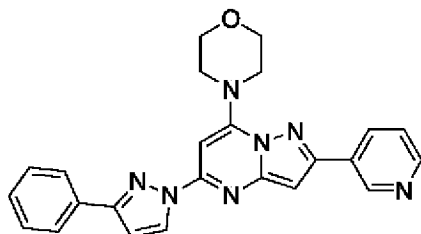
[0362] Соединение 62 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 427 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6+D_2O$) δ 8,71 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 3H), 7,39 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,85-6,80 (m, 2H), 4,05 (s, 8H), 2,41 (s, 3H).

[0363] Пример 63: 4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиримидин-2-илпиразоло[1,5-*а*]пиримидин-7-ил]морфолин



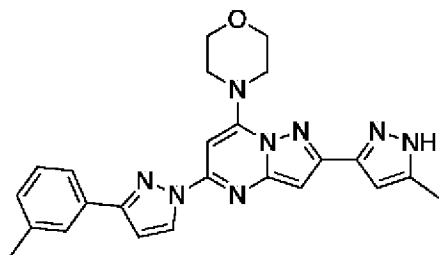
[0364] Соединение 63 получали по общим методикам 2 и 6. LC-MS (ESI+): m/z 425 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 8,69 (d, $J=2,7$ Hz 1H), 7,95 (d, $J=2,7$ Hz, 2H), 7,50-7,31 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 6,85 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,13-4,08 (m, 4H), 4,07-3,95 (m, 4H).

[0365] Пример 64: 4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



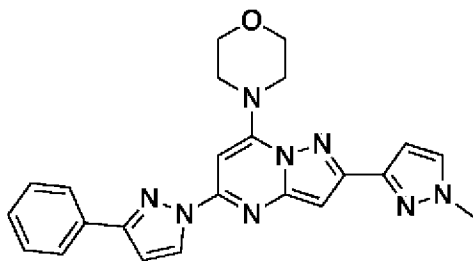
[0366] Соединение 64 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 424 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (s, 1H), 8,65 (d, $J=2,7$ Hz, 2H), 8,25 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,50-7,30 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 6,85 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,10-4,04 (m, 4H), 3,96-3,90 (m, 4H).

[0367] Пример 65: 4-[2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-[3-(*м*-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



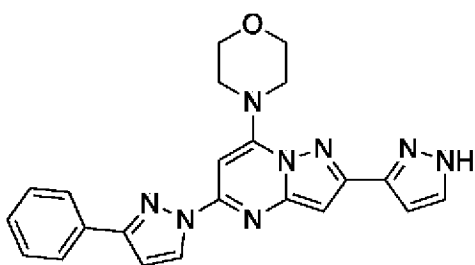
[0368] Соединение 65 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 441 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,76-7,61 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,81 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,56 (brs, 1H), 4,05-4,00 (m, 4H), 3,95-3,85 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

[0369] Пример 66: 4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



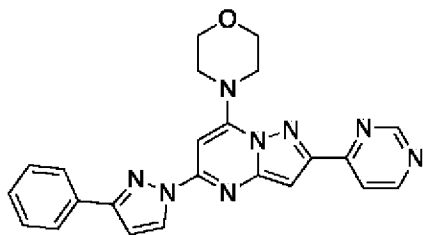
[0370] Соединение 66 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI⁺): m/z 427 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J=6,9 Hz, 2H), 7,48-7,32 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,73 (d, J=2,1 Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 4H).

[0371] Пример 67: 4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



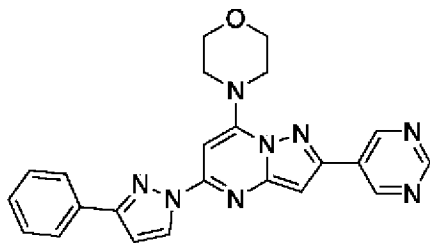
[0372] Соединение 67 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI⁺): m/z 413 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8,73 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,15 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,80-6,78 (m, 2H), 3,92 (s, 8H).

[0373] Пример 68: 4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиримидин-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



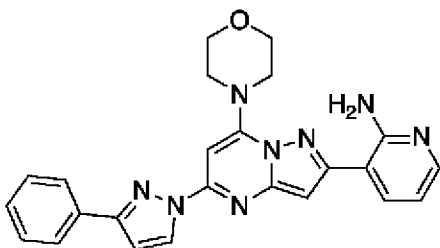
[0374] Соединение 68 получали по общим методикам 2 и 6. LC-MS (ESI⁺): m/z 425 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,84 (d, J=4,8 Hz 1H), 8,68 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,50-7,37 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,85 (d, J=2,7 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 4H).

[0375] Пример 69: 4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиримидин-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



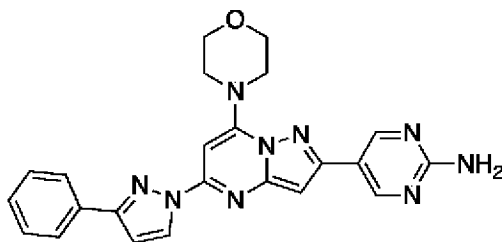
[0376] Соединение 69 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 425 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,32 (s, 2H), 9,25 (s, 1H), 8,65 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,63-7,37 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,86-6,85 (m, 2H), 4,06-4,01 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 4H).

[0377] Пример 70: 3-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин



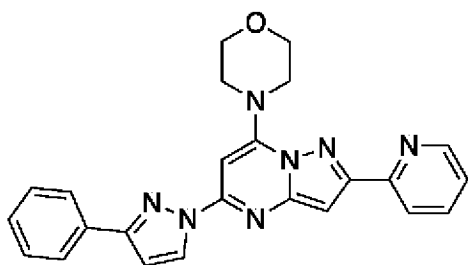
[0378] Соединение 70 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 439 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 7,80-7,94 (m, 3H), 7,50-7,33 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,86-6,77 (m, 3H), 6,63 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 4H), 3,86-3,83 (m, 4H).

[0379] Пример 71: 5-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин



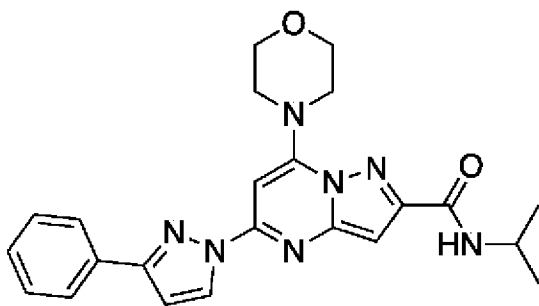
[0380] Соединение 71 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 440 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 2H), 8,64 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,50-7,33 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,83 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 4H), 3,96-3,87 (m, 4H).

[0381] Пример 72: 4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(2-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



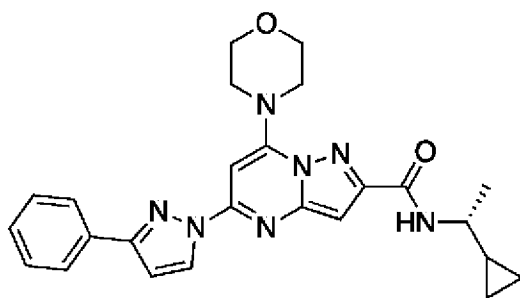
[0382] Соединение 72 получали по общим методикам 2 и 6. LC-MS (ESI+): m/z 424 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,49-7,30 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,84 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,11-4,03 (m, 4H), 3,96-3,87 (m, 4H).

[0383] Пример 73: N-изопропил-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



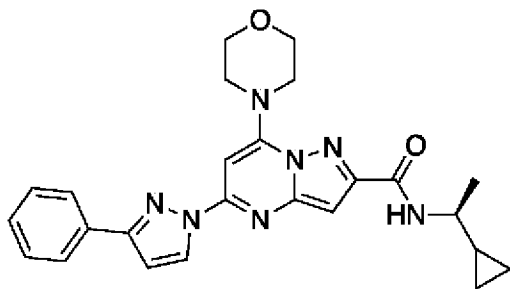
[0384] Соединение 73 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 432 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 4H), 3,90-3,80 (m, 4H), 1,31 (d, $J=6,6$ Hz, 6H).

[0385] Пример 74: N-[(1R)-1-циклопропилэтил]-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



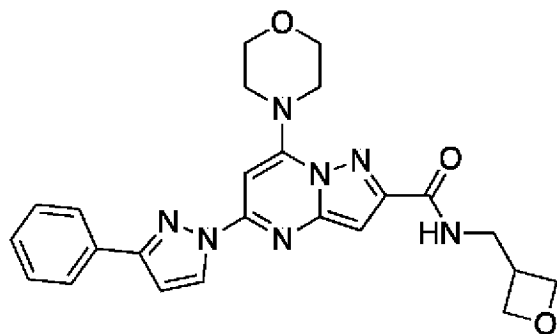
[0386] Соединение 74 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 458 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,84 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,09-4,00 (m, 4H), 3,90-3,80 (m, 4H), 3,71-3,60 (m, 1H), 1,35 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,00-0,90 (m, 1H), 0,57-0,40 (m, 3H), 0,34-0,31 (m, 1H).

[0387] Пример 75: N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



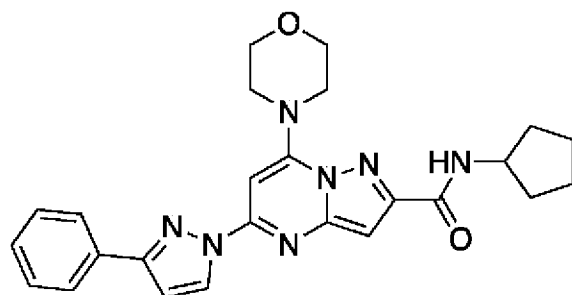
[0388] Соединение 75 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 458 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,84 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,88-3,80 (m, 4H), 3,70-3,60 (m, 1H), 1,35 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,00-0,90 (m, 1H), 0,57-0,40 (m, 3H), 0,34-0,31 (m, 1H).

[0389] Пример 76: 7-морфолино-N-(оксетан-3-илметил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



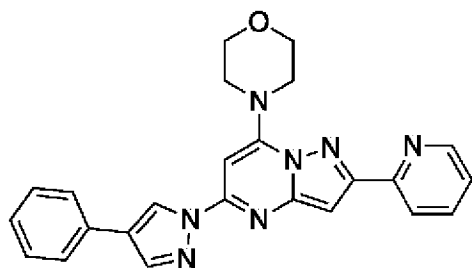
[0390] Соединение 76 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 460 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,89-4,80 (m, 2H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,88-3,70 (m, 6H), 3,39-3,30 (m, 1H).

[0391] Пример 77: N-циклопентил-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



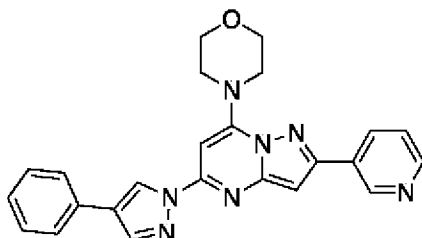
[0392] Соединение 77 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 458 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,84 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,88-3,75 (m, 4H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 2H).

[0393] Пример 78: 4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(2-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



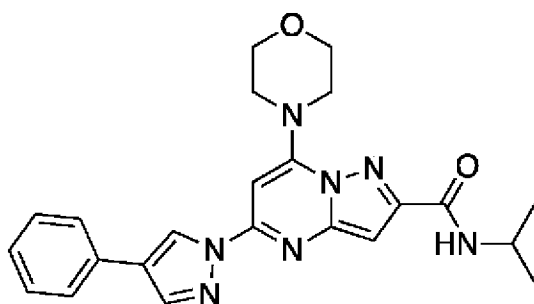
[0394] Соединение 78 получали по общим методикам 2 и 6. LC-MS (ESI+): m/z 424 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,33-7,20 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,11-4,03 (m, 4H), 3,96-3,88 (m, 4H).

[0395] Пример 79: 4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



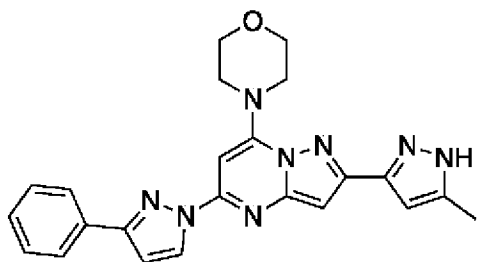
[0396] Соединение 79 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 424 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,28 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,68-8,60 (m, 1H), 8,43-8,41 (m, 2H), 7,83 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,45 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,92 (s, 8H).

[0397] Пример 80: N-изопропил-7-морфолино-5-(4-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид



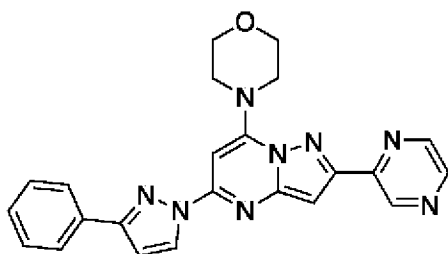
[0398] Соединение 80 получали по общей методике 1. LC-MS (ESI+): m/z 432 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 4H), 3,85-3,80 (m, 4H), 1,31 (d, $J=6,6$ Hz, 6H).

[0399] Пример 81: 4-[2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



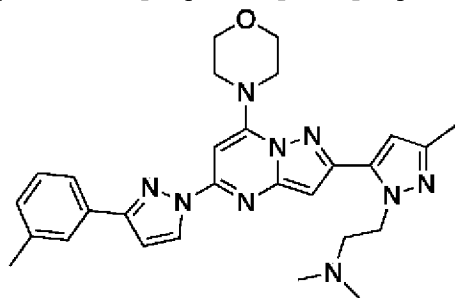
[0400] Соединение 81 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 427 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6+D_2O$) δ 8,73 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,60-7,40 (m, 3H), 7,15 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,91 (s, 8H), 2,39 (s, 3H).

[0401] Пример 82: 4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиразин-2-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]морфолин



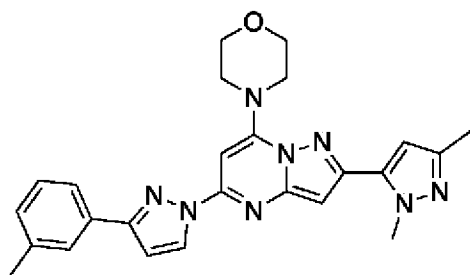
[0402] Соединение 82 получали по общим методикам 2 и 6. LC-MS (ESI+): m/z 440 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,41 (s, 1H), 8,68 (d, $J=2,7$ Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,95 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,50-7,33 (m, 4H), 7,15 (s, 2H), 6,85 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 4,11-4,00 (m, 4H), 3,96-3,83 (m, 4H).

[0403] Пример 83: N, N-диметил-2-[3-метил-5-[7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин



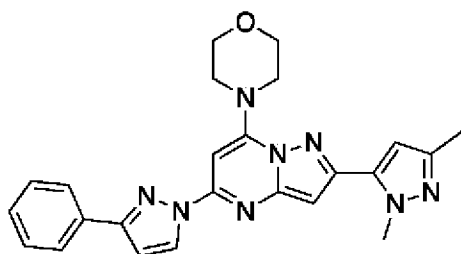
[0404] Соединение 83 получали по общей методике 2. LC-MS (ESI+): m/z 512 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,71 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,38 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,65-4,60 (m, 2H), 3,88 (s, 8H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 6H).

[0405] Пример 84: 4-[2-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]морфолин



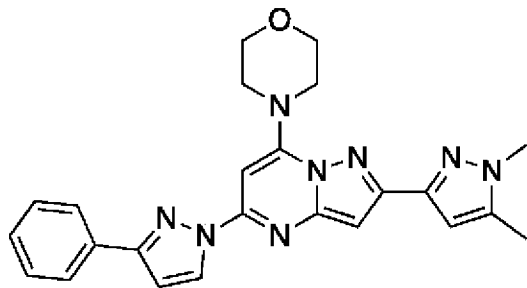
[0406] Соединение 84 получали по общим методикам 2 и 5. LC-MS (ESI+): m/z 455 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,33 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,79 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,02-3,90 (m, 4H), 3,88-3,85 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

[0407] Пример 85: 4-[2-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



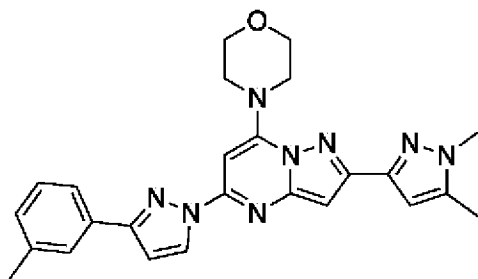
[0408] Соединение 85 получали по общим методикам 2 и 5. LC-MS (ESI+): m/z 441 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,84 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,12-3,99 (m, 4H), 3,90-3,85 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).

[0409] Пример 86: 4-[2-(1,5-диметилпиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



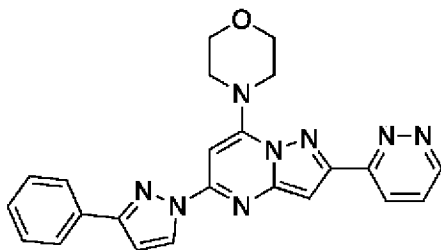
[0410] Соединение 86 получали по общим методикам 2 и 5. LC-MS (ESI+): m/z 441 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,79 (d, $J=3,9$ Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,12-3,99 (m, 4H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

[0411] Пример 87: 4-[2-(1,5-диметилпиразол-3-ил)-5-[3-(*m*-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



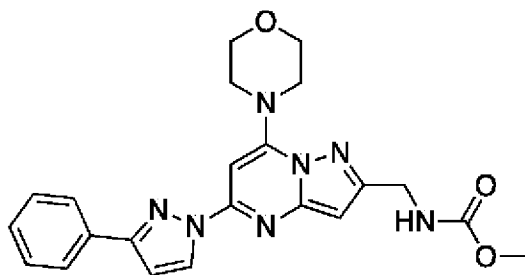
[0412] Соединение 87 получали по общим методикам 2 и 5. LC-MS (ESI⁺): m/z 455 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,36 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,83-6,82 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,07-4,02 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

[0413] Пример 88: 4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиридазин-3-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]морфолин



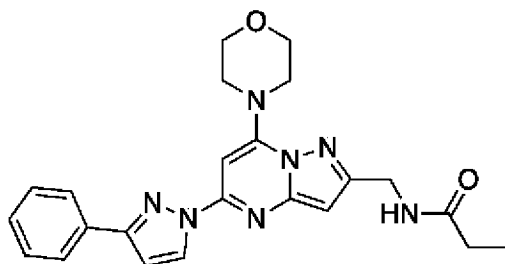
[0414] Соединение 88 получали по общим методикам 2 и 6. LC-MS (ESI⁺): m/z 425 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (d, J=3,3 Hz, 1H), 8,70 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,61 (t, J=4,5 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 6,85 (d, J=2,7 Hz, 1H), 4,11-4,02 (m, 4H), 3,96-3,85 (m, 4H).

[0415] Пример 89: метил-N-[[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]метил]карбамат



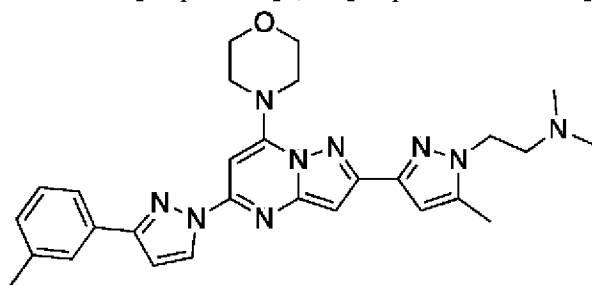
[0416] Соединение 89 получали по общей методике 8. LC-MS (ESI⁺): m/z 434 (MH⁺). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J=6,9 Hz, 2H), 7,49-7,36 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,82 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,24 (brs, 1H), 4,59 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,13-4,02 (m, 4H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,74 (s, 3H).

[0417] Пример 90: N-[[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]метил]пропенамид



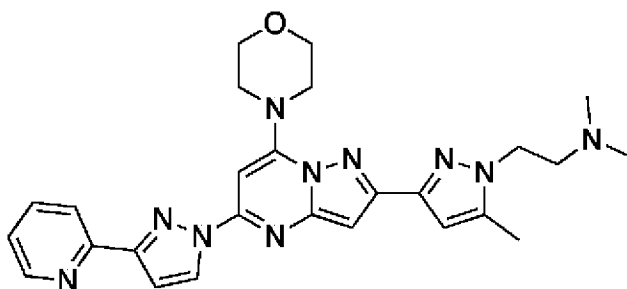
[0418] Соединение 90 получали по общей методике 8. LC-MS (ESI+): m/z 432 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,49-7,36 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,01 (brs, 1H), 4,66 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 4,10-3,99 (m, 4H), 3,87-3,80 (m, 4H), 2,31 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

[0419] Пример 91: N, N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(*m*-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин



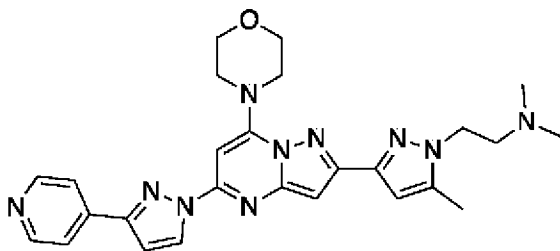
[0420] Соединение 91 получали по общей методике 2. LC-MS (ESI+): m/z 512 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,76-7,61 (m, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81-6,75 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 4H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (s, 9H).

[0421] Пример 92: N, N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(2-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин



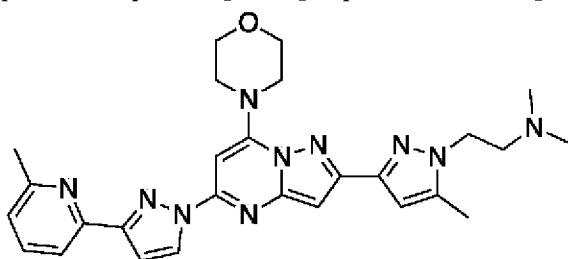
[0422] Соединение 92 получали по общей методике 2. LC-MS (ESI+): m/z 499 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71-8,68 (m, 2H), 8,13 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,14 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 4H), 3,95-3,85 (m, 4H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 6H).

[0423] Пример 93: N, N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин



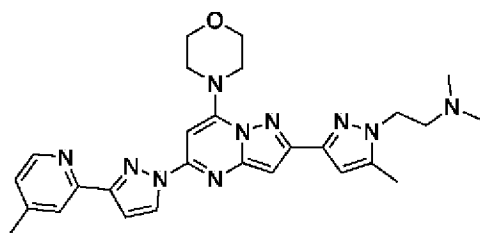
[0424] Соединение 93 получали по общей методике 2. LC-MS (ESI+): m/z 499 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72-8,69 (m, 3H), 7,81 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 4H), 3,95-3,85 (m, 4H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 6H).

[0425] Пример 94: N, N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(6-метил-2-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин



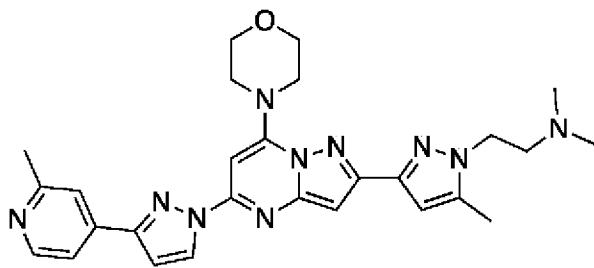
[0426] Соединение 94 получали по общей методике 2. LC-MS (ESI+): m/z 513 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 7,99 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 4H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,07-2,89 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,40 (s, 9H).

[0427] Пример 95: N, N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(4-метил-2-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин



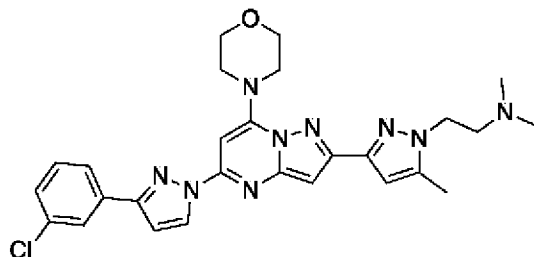
[0428] Соединение 95 получали по общим методикам 2 и 4. LC-MS (ESI+): m/z 513 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 4H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (s, 9H).

[0429] Пример 96: N, N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин



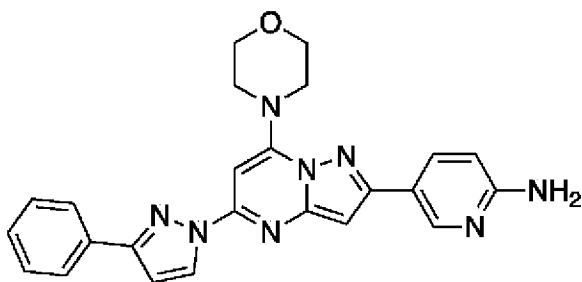
[0430] Соединение 96 получали по общим методикам 2 и 4. LC-MS (ESI+): m/z 513 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 4H), 3,95-3,91 (m, 4H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 6H).

[0431] Пример 97: 2-[3-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-N, N-диметилэтанамин



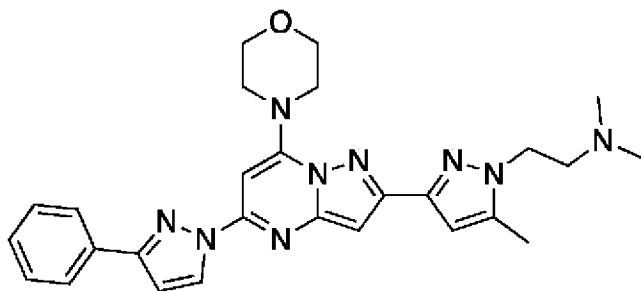
[0432] Соединение 97 получали по общим методикам 2 и 3. LC-MS (ESI+): m/z 532/534 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,81-6,78 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,95-3,89 (m, 4H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 6H).

[0433] Пример 98: 5-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин



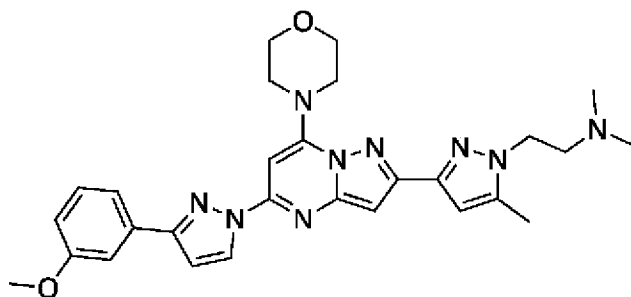
[0434] Соединение 98 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 432 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J=2,7$ Hz, 2H), 8,05 (dd, $J=8,1$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,49-7,36 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,82 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 4,96 (brs, 2H), 4,10-4,01 (m, 4H), 3,90-3,80 (m, 4H).

[0435] Пример 99: N, N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин



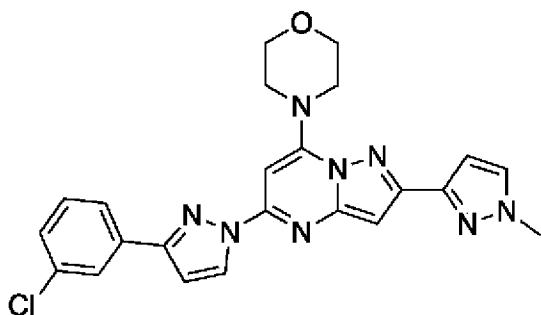
[0436] Соединение 99 получали по общей методике 2. LC-MS (ESI+): m/z 498 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,04-4,00 (m, 4H), 3,95-3,90 (m, 4H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 6H).

[0437] Пример 100: 2-[3-[5-[3-(3-метоксифенил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-N, N-диметилэтанамин



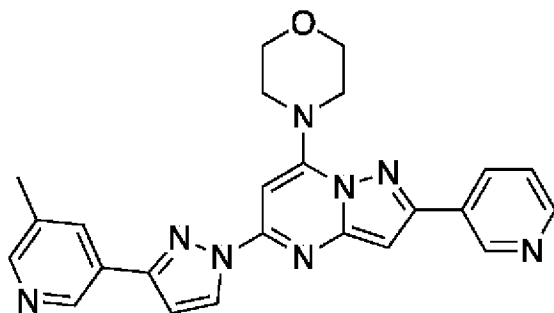
[0438] Соединение 100 получали по общей методике 2. LC-MS (ESI+): m/z 528 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,37 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,81-6,78 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,28-4,23 (m, 2H), 4,04-4,00 (m, 4H), 3,95-3,85 (m, 7H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 6H).

[0439] Пример 101: 4-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-2-(1-метилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



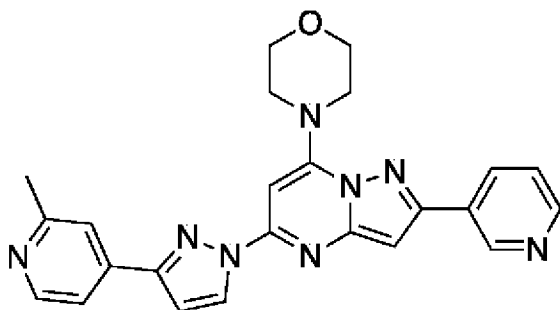
[0440] Соединение 101 получали по общим методикам 2 и 3. LC-MS (ESI+): m/z 461/463 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,47-7,33 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,84-6,77 (m, 3H), 4,10-4,00 (m, 7H), 3,95-3,91 (m, 4H).

[0441] Пример 102: 4-[5-[3-(5-метил-3-пиридил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



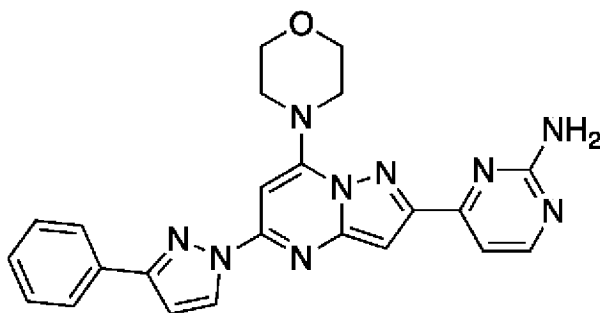
[0442] Соединение 102 получали по общей методике 2. LC-MS (ESI+): m/z 439 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (9,23 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,69 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,66-8,64 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,13-4,03 (m, 4H), 3,98-3,91 (m, 4H), 2,46 (s, 3H).

[0443] Пример 103: 4-[5-[3-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



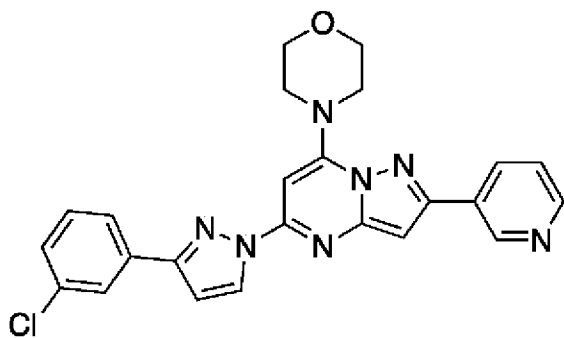
[0444] Соединение 103 получали по общим методикам 2 и 4. LC-MS (ESI+): m/z 439 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (9,23 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,72 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,66-8,64 (m, 1H), 8,25 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,43-7,26 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,10-4,03 (m, 4H), 3,98-3,93 (m, 4H), 2,72 (s, 3H).

[0445] Пример 104: 4-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин



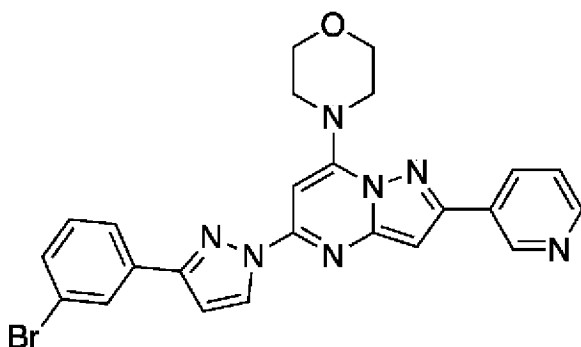
[0446] Соединение 104 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 440 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,84 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,32 (brs, 2H), 4,10-4,01 (m, 4H), 3,95-3,85 (m, 4H).

[0447] Пример 105: 4-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



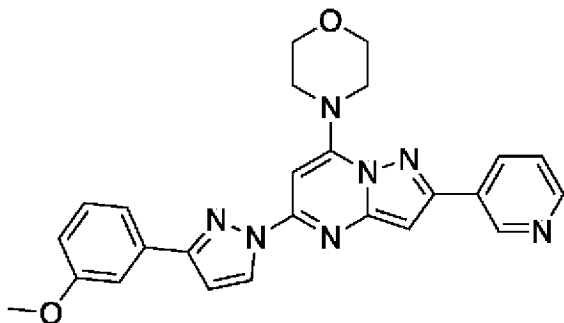
[0448] Соединение 105 получали по общим методикам 2 и 3. LC-MS (ESI+): m/z 458/460 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,76 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,57-7,40 (m, 3H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,98-3,87 (m, 8H).

[0449] Пример 106: 4-[5-[3-(3-бромфенил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



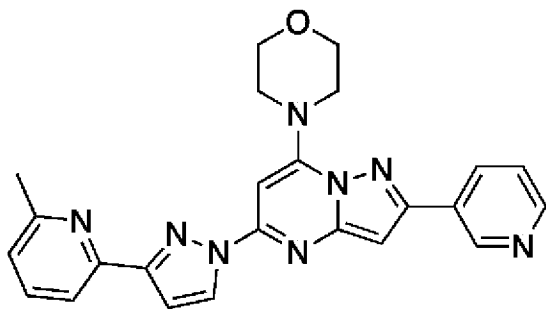
[0450] Соединение 106 получали по общим методикам 2 и 7. LC-MS (ESI+): m/z 502/504 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,24 (s, 1H), 8,67-8,65 (m, 2H), 8,27 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,13 (t, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,34 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,82 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 4,08-4,02 (m, 4H), 3,98-3,91 (m, 4H).

[0451] Пример 107: 4-[5-[3-(3-метоксифенил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



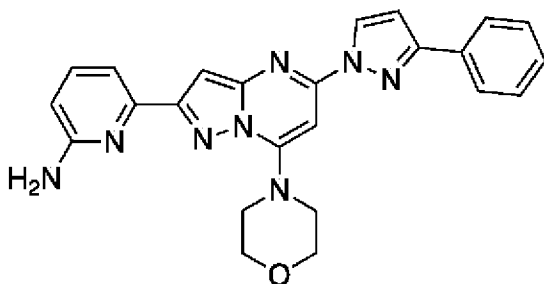
[0452] Соединение 107 получали по общим методикам 2 и 3. LC-MS (ESI+): m/z 454 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,23 (s, 1H), 8,65 (d, $J=2,7$ Hz, 2H), 8,26 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 4H), 3,98-3,90 (m, 4H), 3,89 (s, 3H).

[0453] Пример 108: 4-[5-[3-(6-метил-2-пиридил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



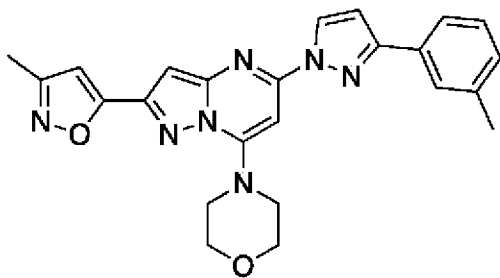
[0454] Соединение 108 получали по общей методике 2. LC-MS (ESI+): m/z 439 (MH^+). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (s, 1H), 8,71-8,62 (m, 2H), 8,26 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 4,10-4,03 (m, 4H), 3,98-3,90 (m, 4H), 2,66 (s, 3H).

[0455] Пример 109: 6-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин



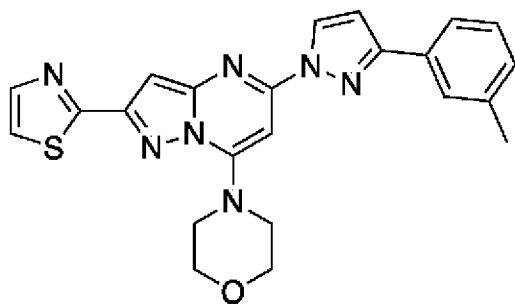
[0456] Соединение 109 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI+): m/z 438 (MH^+).

[0457] Пример 110: 4-[2-(3-метилизоксазол-5-ил)-5-[3-(*m*-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



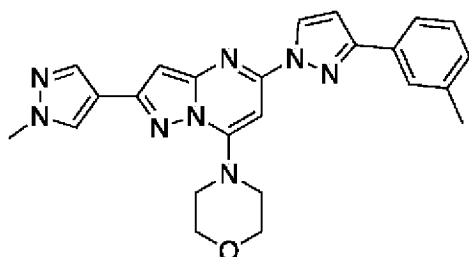
[0458] Соединение 110 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI+): m/z 441 (MH^+).

[0459] Пример 111: 4-[5-[3-(*m*-толил)пиразол-1-ил]-2-тиазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



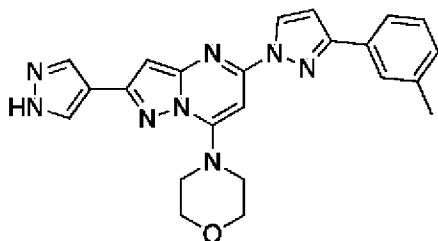
[0460] Соединение 111 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI⁺): m/z 443 (MH⁺).

[0461] Пример 112: 4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



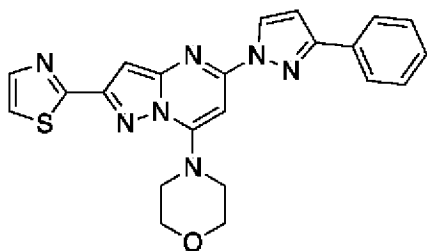
[0462] Соединение 112 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI⁺): m/z 440 (MH⁺).

[0463] Пример 113: 4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



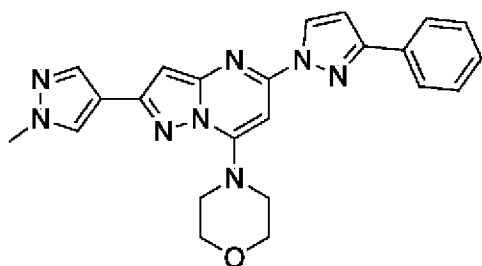
[0464] Соединение 113 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI⁺): m/z 426 (MH⁺).

[0465] Пример 114: 4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-тиазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



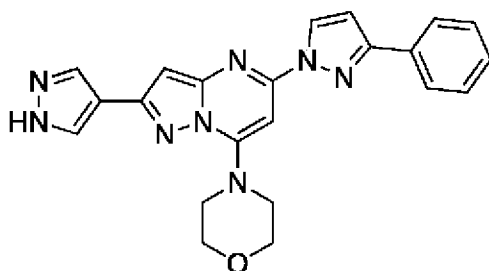
[0466] Соединение 114 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI⁺): m/z 429 (MH⁺).

[0467] Пример 115: 4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



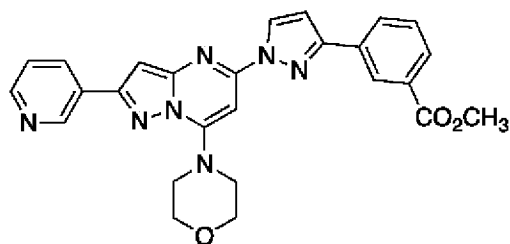
[0468] Соединение 115 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI+): m/z 426 (MH^+).

[0469] Пример 116: 4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



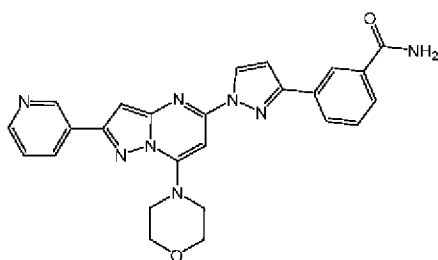
[0470] Соединение 116 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI+): m/z 412 (MH^+).

[0471] Пример 117: метил-3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензоат



[0472] Соединение 117 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI+): m/z 481 (MH^+).

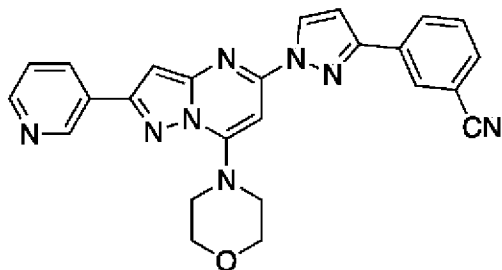
[0473] Пример 118: 3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензамид



[0474] Соединение 118 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI+):

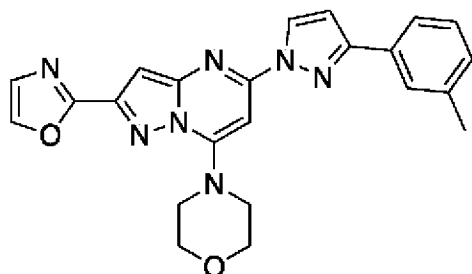
m/z 482 (MH^+).

[0475] Пример 119: 3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензонитрил



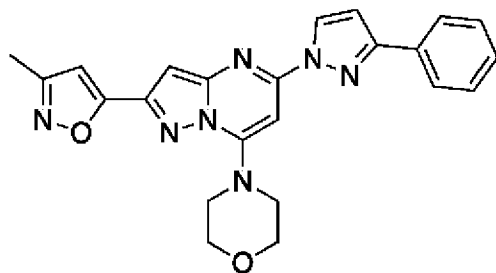
[0476] Соединение 119 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI^+): m/z 448 (MH^+).

[0477] Пример 120: 4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-оксазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



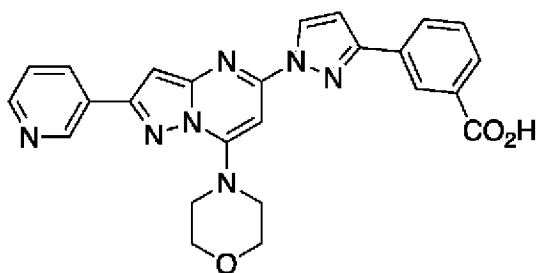
[0478] Соединение 120 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI^+): m/z 427 (MH^+).

[0479] Пример 121: 4-[2-(3-метилизоксазол-5-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



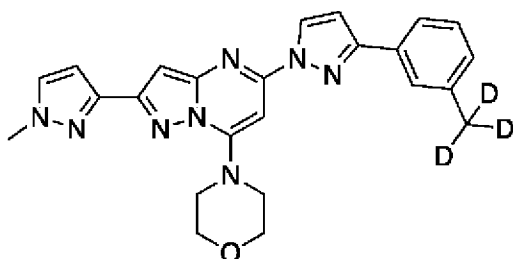
[0480] Соединение 121 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI^+): m/z 427 (MH^+).

[0481] Пример 122: 3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензойная кислота



[0482] Соединение 122 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI⁺): m/z 467 (MH^+).

[0483] Пример 123: 4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-[3-[3-(тридегтериометил)фенил]пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин



[0484] Соединение 123 получали по методикам, описанным выше. LC-MS (ESI⁺): m/z 443.

[0485] Биологический пример 1: Ингибирование PIKfyve

[0486] Полноразмерный рекомбинантный PIKFYVE человека, экспрессированный в системе экспрессии бакуловируса в виде N-концевого белка слияния с GST (265 кДа) получали у фирмы Carna Biosciences (Kobe, Japan). Субстрат киназы получали смешиванием и обработкой ультразвуком снабженного флуоресцентной меткой фосфатидилинозит-3-фосфата (PI3P) с фосфо-L-серином (PS) в отношении 1:10 в 50 mM буфере HEPES при pH 7,5.

[0487] Реакции киназы проводили в 384-луночных планшетах (Greiner) при полном объеме, равном 20 мл, следующим образом. Белок киназу предварительно разводили в буфере для анализа, содержащем 25 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM DTT, 2,5 mM $MgCl_2$ и 2,5 mM $MnCl_2$, и 0,005% Triton X-100 и помещали в 384-луночный планшет (10 мкл/луночка). Исследуемые соединения предварительно серийно разводили в DMSO и добавляли образцам белка путем акустического дозирования (Labcyte Echo). Концентрации DMSO устанавливали равными 1% во всех образцах. Все исследуемые соединения исследовали при 12 концентрациях. Апилимод использовали в качестве эталонного соединения и исследовали одинаковым образом для каждого планшета для анализа. Контрольные образцы (0%-ингибирование, при отсутствии ингибитора, только DMSO) и 100%-ингибирование (при отсутствии фермента) готовили в четырех экземплярах и использовали для расчета ингибирования в % в присутствии соединений. Реакции инициировали путем добавления 10 мкл 2× PI3P/PS субстрата с добавлением АТР. Конечная концентрация фермента равнялась 2 нМ, конечная концентрация АТР равнялась

10 мМ, и конечная концентрация субстрата PI3P/PS равнялась 1 мкМ (PI3P). Реакции киназы давали протекать в течение 3 ч при комнатной температуре. После инкубации реакции останавливали путем добавления 50 мкл останавливающего буфера (100 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% Triton X-100, 20 мМ EDTA). Планшеты с остановленными реакциями анализировали на приборе для микрофлюидного электрофореза (Caliper LabChip® 3000, Caliper Life Sciences/Perkin Elmer). Определяли изменение относительной интенсивности пиков флуоресценции субстрата PI(3)P и продукта PI(3.5)P. Активность в каждом исследуемом образце определяли в виде отношения значения для продукта к сумме (PSR): $P/(S+P)$ (отношение продукт/сумма), где P означает высоту пика для продукта и S означает высоту пика для субстрата. Ингибирование в процентах ($P_{\text{инг}}$) определяли по следующему уравнению:

$$P_{\text{инг}} = (PSR_{0\% \text{инг}} - PSR_{\text{соединение}}) / (PSR_{0\% \text{инг}} - PSR_{100\% \text{инг}}) * 100$$

где $PSR_{\text{соединение}}$ означает отношение продукт/сумма в присутствии соединения, $PSR_{0\% \text{инг}}$ означает отношение продукт/сумма при отсутствии соединения, и $PSR_{100\% \text{инг}}$ означает отношение продукт/сумма при отсутствии фермента. Для определения IC_{50} исследуемых соединений (50%-ингибирование) данные для ингибирования в ($P_{\text{инг}}$ в зависимости от концентрации соединения) аппроксимировали с помощью четырехпараметрической сигмоидальной модели доза-ответ с использованием программного обеспечения XLfit (IDBS).

[0488] Значения IC_{50} для некоторых соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, приведены ниже в таблице 1.

Таблица 1.

Соединение №	PIKfyve, IC_{50} (нМ)
1	2590
2	967
3	3150
4	550
5	>10000
6	6100
7	38,4
8	6690
9	>10000
10	>10000
11	2600
12	>10000
13	207
14	4,3

15	1100
16	>10000
17	6,8
18	29,6
19	76,2
20	30,2
21	21,6
22	12,6
23	81,5
24	276
25	437
26	162
27	73,7
28	137
29	94,6
30	247
31	242
32	254
33	113
34	65,6
35	422
36	21,6
37	213
38	25,7
39	99,6
40	258
41	32,4
42	63,3
43	46,4
44	79
45	105
46	113
47	122
48	41,3

49	112
50	18,4
51	64,7
52	28,4
53	26,8
54	126
55	6420
56	3420
57	3750
58	>20000
59	>20000
60	6120
61	2,4
62	15,8
63	693
64	68,1
65	1,7
66	104
67	261
68	1660
69	752
70	378
71	143
72	281
73	335
74	353
75	334
76	1590
77	184
78	441
79	333
80	4390
81	34,3
82	169

83	22,6
84	2,6
85	215
86	32,2
87	0,9
88	208
89	1400
90	2160
91	9,4
92	5240
93	>10000
94	4390
95	350
96	>10000
97	126
98	29,9
99	127
100	8,4
101	41
102	>10000
103	>10000
104	106
105	>10000
106	19,9
107	7,1
108	1350
109	278
110	2,2
111	2,7
112	0,7
113	2,5
114	100
115	62,4
116	80,9

Биологический пример 2: Данные для клеток

[0489] Исследование жизнеспособности НЕК/TDP: Иммортилизованную почку эмбриона человека 293T (НЕК 293T) трансфицировали плазмидами, содержащими мутацию TDP-43 Q331K, что приводило к увеличению гибели клеток, что биологически соответствует пациентам с ALS. Гибель клеток измеряли, как уменьшение количества АТФ, индикатора метаболически активных клеток, что количественно определяли по люминесценции реагента Cell-Titer-Glo® (CTG). В этой модели для соединений определяли изменения CTG по сравнению с группой без обработки. Усиление сигнала указывает на улучшение жизнеспособности (спасение) и ослабление сигнала указывает на ухудшение жизнеспособности.

[0490] Спасение клеток исследовали в 96-луночном формате с использованием 8 разных концентраций исследуемого соединения в течение 48 ч с 6 повторами. Для количественного определения содержания АТФ, индикатора метаболически активных клеток, использовали люминесцентный анализ жизнеспособности клеток Promega Cell-Titer-Glo® (см. протокол: <https://www.promega.com/-/media/files/resources/protocols/technical-manuals/101/celltiterglo-2-0-assay-protocol.pdf?la=en>). Сигнал люминесценции регистрировали с помощью PerkinElmer EnVision или Molecular Devices SpectraMax.

[0491] Влияние соединения в данной дозе на жизнеспособность клеток определяли по трехстадийной процедуре. Сначала рассчитывали g Хеджа для значений интенсивности люминесценции, полученных с помощью Cell-Titer-Glo с использованием шести необработанных лунок на каждой планшете в качестве контрольных. Затем для каждой пары соединение-доза проводили многократные экспериментальные исследования, эти результаты подвергали мета-анализу для получения одной оценки величины эффекта. В заключение значения для всех пар соединение-доза корректировали для исследования посредством многомерных гипотез с использованием эмпирической схемы Бейеса, предложенной Stephens, M. (False discovery rates: new deal, *Biostatistics*, 18 [2], 2017, 275-294) и получали достоверные интервалы для измеренного эффекта и связанных с этим значений s .

[0492] Вкратце, в методике для каждого эксперимента рассчитывают локальную долю ложноположительных результатов. Аналогичное локальной доле ложных отклонений в модификации Efron, B. (Size, power и false discovery rates, *Ann. Statist.* 35 [4], 2007, 1351-1377) это значение определяет достоверность признака каждого эффекта (а не достоверность признака каждого ненулевого эффекта). Значения s , приведенные выше, являются ожидаемыми составляющими погрешности при оценке признака всех эффектов с большей абсолютной локальной долей ложноположительных результатов, определенной по аналогии со значением q согласно Storey, JD (The positive false discovery rate: Bayesian interpretation и the q -value, *Ann. Statist.* 31 [6] 2003, 2013-2035).

[0493] Лекарственные средства, которые давали значения $\log s$ со знаком, превышающие 3, считали подходящими. Это пороговое значение определяли с помощью

отдельного эксперимента по калибровке, в котором данные Cell-Titer-Glo® определяли для холостых планшетов, содержащих необработанные клетки, для оценки помех, характерных для анализа. Данные приведены в виде максимального эффекта спасения, полученного посредством зависимости доза-ответ.

[0494] Анализ жизнеспособности iPSC MN: Фибробласты, взятые у пациентов с ALS с известной мутацией SOD1 A4V были перепрограммированы в индуцируемые полипотенциальные клетки (iPSC) и затем дифференцированы в двигательные нейроны. В культуре образованные на основании пациента с ALS двигательные нейроны обладали повышенной смертностью по сравнению с двигательными нейронами, образованными на основании здоровых индивидуумов в стрессовом состоянии (среды без питательных веществ, буферный солевой раствор Хэнка - HBSS). Недостаточная жизнеспособность SOD1 обусловлена биологическими характеристиками подмножества пациентов с ALS и выступает в качестве основанной на клетках модели для оценки соединения, индуцирующего восстановление жизнеспособности.

[0495] Спасение клеток определяли с использованием более двух разных концентраций каждого соединения в течение 6 дней с проведением более четырех повторов в 96-луночном формате для обеспечения исследований мощностью $>0,8$. Клетки преобразовывали с помощью репортерного гена GFP и визуализировали один раз в день для прослеживания жизнеспособности. В качестве положительного контроля использовали ингибитор каспазы широкого спектра действия.

Данные на основе полученных с помощью микроскопа изображений: Клетки преобразовывали с помощью репортерного гена GFP и визуализировали один раз в день с помощью синего лазера для прослеживания жизнеспособности. Использовали приборы для визуализации Biotek Cytation 5 и Thermo Fisher EVOS Auto FL 2. Все изображения подвергали одинаковой обработке, состоящей из вычитания фона, определенного по алгоритму катящегося цилиндра, и регулировки контраста.

[0496] Клетки идентифицировали по форме и каждую клетку исследовали по изображениям и в течение времени. Жизнеспособность оценивали визуально по зависимостям Kaplan-Meier. Жизнеспособность клеток моделировали и исследовали с использованием смешанных эффектов регрессии Кокса, когда каждую клетку моделируют, как случайный эффект, и группу (контрольную/подвергнутую обработке) моделируют, как фиксированный эффект. Отношения рисков для контрольных подвергнутых обработке групп определяли с помощью регрессии Кокса, где значение, равное 1,0, означает отсутствие изменения, значения $>1,0$ указывают на сниженную жизнеспособность в ответ на лечение и значения $<1,0$ указывают на увеличенную жизнеспособность в ответ на лечение. Данные приведены, как максимальное снижение показателей отношения рисков, измеренных при разных концентрациях.

Таблица 2

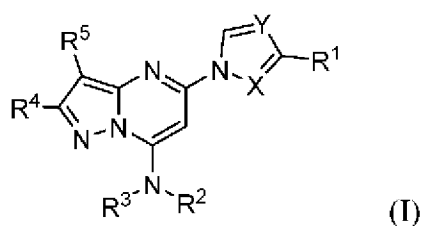
Соединение №	HEK/TDP EC ₅₀ [нМ]	C9 iPSC MN значительное улучшение	C9 iPSC MN показатель
--------------	----------------------------------	--------------------------------------	--------------------------

		жизнеспособности ЕС ₅₀ [мкМ]	отношения рисков
14	144	>6	0,94
17	95	1	0,82
18	105	1	-
20	103	Не определяли	0,85
21	110	Не исследовали	Не исследовали
22	112	Не исследовали	Не исследовали
34	Не исследовали	Не определяли	0,82
36	67	Не исследовали	Не исследовали
41	67	Не исследовали	Не исследовали
43	92	Не исследовали	Не исследовали

[0497] Настоящее изобретение выше подробно описано для иллюстрации и примера для ясности и понимания. Поэтому следует понимать, что приведенное выше описание считается иллюстративным и не ограничивающим. Поэтому объем настоящего изобретения следует определять не по приведенному выше описанию, а по прилагаемой формуле изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, который определяется этой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где:

X означает N или CH, Y означает N или CR^a при условии, что, если X означает N, то Y означает CR^a, если Y означает N, то X означает CH;

один из R^a и R¹ означает H и второй означает фенил или гетероарил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^d;

где каждый заместитель R^d независимо означает C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкенил, C₁₋₄-алкинил, -O-C₁₋₄-алкил, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, азидную группу, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-галогеналкил, -NR^gR^h, -NR^gC(=O)R^h, -NR^gC(=O)NR^gR^h, -NR^gC(=O)OR^h, =NOR^g, -NR^gS(=O)₁₋₂R^h, -NR^gS(=O)₁₋₂NR^gR^h, =NSO₂R^g, -C(=O)R^g, -C(=O)OR^g, -OC(=O)OR^g, -OC(=O)R^g, -C(=O)NR^gR^h, -OC(=O)NR^gR^h, -OR^g, -SR^g, -S(=O)R^g, -S(=O)₂R^g, -OS(=O)₁₋₂R^g, -S(=O)₁₋₂OR^g, -S(=O)₁₋₂NR^gR^h, фенил, -C₁₋₄-алкилфенил, моноциклический циклоалкил, -C₁₋₄-алкилциклоалкил, моноциклический гетероциклоалкил или моноциклический гетероарил;

где каждый фенил, моноциклический циклоалкил, моноциклический гетероциклоалкил или моноциклический гетероарил в R^d необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^e;

где каждый заместитель R^e независимо означает C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкенил, C₁₋₄-алкинил, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, азидную группу, -OH, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил или -O-C₁₋₄-галогеналкил;

R^g и R^h все независимо означают H или C₁₋₄-алкил;

или R^g и R^h вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют моноциклический циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁₋₄-алкилом;

где каждый из R² и R³ означает H или означает C₁₋₄-алкил, циклоалкил, C₁₋₄-алкилциклоалкил, гетероцикл, гетероциклоалкил или R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^j;

где каждый заместитель R^j независимо означает C₁₋₄-алкил, оксогруппу, -OH, -NR^kR¹, галоген, галоген-C₁₋₄-алкил, -O-C₁₋₄-алкил или -O-C₁₋₄-галогеналкил;

где R^k и R¹ все независимо означают H или C₁₋₄-алкил;

R⁴ означает -C(O)NR^xR^y или означает фенил или гетероарил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^z;

где R^x означает H или C_{1-4} -алкил и R^y означает H, C_{1-4} -алкил, $-O-C_{1-4}$ -алкил, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкил, C_{1-4} -алкил- SO_2-R^f , моноциклический циклоалкил, $-C_{1-4}$ -алкил(моноциклический циклоалкил), моноциклический гетероциклил, $-O$ -моноциклический гетероциклил или моноциклический гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^o ;

или R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом;

где каждый R^f означает C_{1-4} -алкил или $-NR^pR^q$; и

каждый заместитель R^z независимо означает C_{1-4} -алкил, галоген, $-OH$ или $-OC_{1-4}$ -алкил, C_{1-4} -алкил- NR^mR^n , $C(O)NHC_{1-4}$ -алкил- NR^mR^n , или $-NR^mR^n$;

где R^m и R^n все независимо означают H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -алкил- NR^pR^q , или R^m и R^n вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил или моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^o ;

где каждый заместитель R^o независимо означает C_{1-4} -алкил, $-OH$, $-OC_{1-4}$ -алкил, галоген, цианогруппу или $-NR^pR^q$;

где R^p и R^q все независимо означают H или C_{1-4} -алкил или R^p и R^q вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; и

R^5 означает H, C_{1-4} -алкил, галоген, $-OH$ или $-OC_{1-4}$ -алкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где X означает CH и Y означает N.

3. Соединение по п. 1, где X означает N и Y означает CR^a .

4. Соединение по п. 1, где R^a означает H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

5. Соединение по п. 1, где R^a означает H или метил.

6. Соединение по п. 1, где R^a означает H.

7. Соединение по п. 1, где R^a или R^1 означает необязательно замещенный фенил.

8. Соединение по п. 1, где R^a или R^1 означает необязательно замещенный моноциклический гетероарил.

9. Соединение по п. 1, где R^a или R^1 означает необязательно замещенный пиррол, имидазол, пиразол, триазол, тетразол, фуран, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиридин, пиримидин, пиазин или пиридазин.

10. Соединение по п. 1, где R^a или R^1 означает необязательно замещенный пиридин или пиримидин.

11. Соединение по п. 1, где R^a или R^1 означает необязательно замещенный пиридин.

12. Соединение по п. 1, где R^a или R^1 замещен одним R^d и R^d означает C_{1-4} -алкил или галоген.

13. Соединение по п. 1, где R^a или R^1 замещен одним R^d и R^d означает метил, NH_2 ,

фтор, хлор или бром.

14. Соединение по п. 1, где R^a или R^1 означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-4} -алкил, $-CF_3$, фтор, хлор, бром, $-OCH_3$ и $-OCF_3$.

15. Соединение по п. 1, где R^a или R^1 означает незамещенный фенил или толил.

16. Соединение по п. 1, где R^a или R^1 означает незамещенный фенил или м-толил.

17. Соединение по п. 1, где R^a или R^1 означает незамещенный пиридил.

18. Соединение по п. 1, где R^a или R^1 означает 4-пиридил.

19. Соединение по п. 1, где R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-1,1-диоксид, или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^j .

20. Соединение по п. 1, где R^2 и R^3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^j .

21. Соединение по п. 1, где каждый заместитель R^j независимо означает метил, гидроксигруппу, $-OCH_3$, оксогруппу, галоген, $-CF_3$ или $-OCF_3$.

22. Соединение по п. 1, где R^k и R^1 все независимо означают H или метил.

23. Соединение по п. 1, где R^4 означает необязательно замещенный фенил.

24. Соединение по п. 1, где R^4 означает необязательно замещенный гетероарил.

25. Соединение по п. 1, где R^4 означает необязательно замещенный пиразол, тиазол, оксазол, пиридин или пиримидин.

26. Соединение по п. 1, где R^4 означает необязательно замещенный пиридин.

27. Соединение по п. 1, где R^4 означает пиридил.

28. Соединение по п. 1, где R^4 означает 4-пиридил.

29. Соединение по п. 1, где R^4 необязательно замещен одним или двумя заместителями R^z .

30. Соединение по п. 1, где R^4 означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-4} -алкил, $-CF_3$, фтор, хлор, $-OCH_3$ и $-OCF_3$.

31. Соединение по п. 1, где R^4 означает $-C(O)NR^xR^y$.

32. Соединение по п. 1, где R^x означает H.

33. Соединение по п. 1, где R^x означает метил или этил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o .

34. Соединение по п. 1, где R^x означает метил.

35. Соединение по п. 1, где R^y означает H.

36. Соединение по п. 1, где R^y означает C_{1-4} -алкил, $-C_{1-4}$ -алкил(моноциклический циклоалкил), моноциклический циклоалкил, моноциклический гетероциклоалкил, моноциклический гетероцикл, $-O$ -моноциклический гетероцикл, $-O-C_{1-4}$ -алкил, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o .

37. Соединение по п. 1, где R^y означает C_{1-4} -алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o .

38. Соединение по п. 1, где R^y означает метил, этил, пропил или изопропил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^o .

39. Соединение по п. 1, где R^y означает метил, этил, изопропил, метоксиэтил, диметоксипропанол, (диметиламино)этил или (диметиламино)бутил.

40. Соединение по п. 1, где R^y означает метоксигруппу.

41. Соединение по п. 1, где R^y означает $-SO_2$ -метил.

42. Соединение по п. 1, где R^y означает моноциклический циклоалкил или $-C_{1-2}$ -алкил(моноциклический циклоалкил), каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^o .

43. Соединение по п. 1, где R^y означает моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o .

44. Соединение по п. 1, где R^y означает циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, каждый необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R^o .

45. Соединение по п. 1, где R^y означает циклопропил.

46. Соединение по п. 1, где R^y означает цикlopентил.

47. Соединение по п. 1, где R^y означает циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклопропилметил, 1-циклопропилэтил, 2-циклопропилэтил, циклобутилметил или цикlopентилметил.

48. Соединение по п. 1, где R^y означает моноциклический гетероцикл или -О-моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o .

49. Соединение по п. 1, где R^y означает необязательно замещенный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, оксетанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил или оксетанилоксигруппу.

50. Соединение по п. 1, где R^y означает оксетанил или оксетанилоксигруппу.

51. Соединение по п. 1, где R^y означает моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^o .

52. Соединение по п. 1, где R^y означает необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^o , и R^o означает метил.

53. Соединение по п. 1, где R^x означает метил и R^y означает метил, этил, циклопропил, метоксигруппу или цикlopентил.

54. Соединение по п. 1, где R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом.

55. Соединение по п. 1, где R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом.

56. Соединение по п. 1, где R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, каждый необязательно замещен метилом.

57. Соединение по п. 1, где каждый R^z независимо означает C_{1-4} -алкил, галоген, -ОН, - OC_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкил- NR^mR^n или - NR^mR^n .

58. Соединение по п. 1, где каждый R^z независимо означает метил, -ОН, галоген или - OCH_3 .

59. Соединение по п. 1, где R^z означает C_{2-3} -алкил, замещенный с помощью - NR^mR^n .

60. Соединение по п. 1, где R^m и R^n все независимо означают H или C_{1-4} -алкил.

61. Соединение по п. 1, где R^m и R^n все означают метил.

62. Соединение по п. 1, где R^m и R^n вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или двумя заместителями R^o .

63. Соединение по п. 1, где R^m и R^n вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин или тиоморфолин-1,1-диоксид, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями R^o .

64. Соединение по п. 1, где R^m и R^n вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидин, пиперидин, пиперазин, или морфолин, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями R^o .

65. Соединение по п. 1, где каждый заместитель R^o означает C_{1-4} -алкил.

66. Соединение по п. 1, где каждый заместитель R^o означает -ОН.

67. Соединение по п. 1, где каждый заместитель R^o означает - NR^pR^q .

68. Соединение по п. 1, где R^p и R^q все независимо означают H или метил.

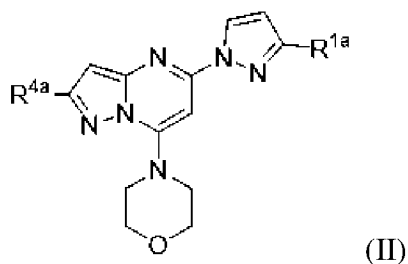
69. Соединение по п. 1, где R^p и R^q вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

70. Соединение по п. 1, где R^p и R^q вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил-6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил.

71. Соединение по п. 1, где R^5 означает H, метил, этил, хлор, бром, фтор, -ОН или - OCH_3 .

72. Соединение по п. 1, где R^5 означает H.

73. Соединение формулы (II):



где

R^{1a} означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-4} -алкил, CO_2R^p , $-C(O)NR^pR^q$, фтор, хлор, бром, NH_2 и $-OCH_3$; и

R^{4a} означает $-C(O)NR^xR^y$ или означает фенил или пиридил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-4} -алкил, $-CF_3$, фтор, хлор, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

где R^x означает H или C_{1-4} -алкил и R^y означает H, C_{1-4} -алкил, $-O-C_{1-4}$ -алкил, $-SO_2-C_{1-4}$ -алкил, C_{1-4} -алкил- SO_2- R^r , моноциклический циклоалкил, $-C_{1-4}$ -алкил(моноциклический циклоалкил), моноциклический гетероцикл, $-O$ -моноциклический гетероцикл или моноциклический гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей C_{1-4} -алкил, $-OH$, $-OC_{1-4}$ -алкил, галоген или цианогруппу или $-NR^pR^q$;

где каждый R^r означает C_{1-4} -алкил или $-NR^pR^q$;

где R^p и R^q все независимо означают H или C_{1-4} -алкил;

или R^x и R^y вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

74. Соединение, выбранное из группы, включающей:

7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)-N-(3-(п-толил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин;

7-морфолино-N-(5-фенил-1H-пиразол-3-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин;

7-морфолино-N-[5-(о-толил)-1H-пиразол-3-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин;

7-морфолино-N-[3-(м-толил)-1H-пиразол-5-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин;

N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-морфолино-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин;

7-морфолино-2-(4-пиридил)-N-[5-(4-пиридил)-1H-пиразол-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин;

1-(7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин;

1-(7-морфолино-2-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-3-(о-толил)-1H-

пиразол-5-амин;

4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(4-пиридил)-5-[4-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(4-метилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(4-пиридил)-5-[3-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-метилпиразол-1-ил)-2-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-(2-(пиридин-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин;

4-(2-(пиридин-2-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)морфолин;

N-этил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-циклопропил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

(R)-N-(1-циклопропилэтил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

(S)-N-(1-циклопропилэтил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(2-метоксиэтил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N,N-диметил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-этил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-циклопропил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(циклопропилметил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

азетидин-1-ил(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-

а]пиримидин-2-ил)метанон;

(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(пирролидин-1-ил)метанон;

(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(пиперидин-1-ил)метанон;

морфолино(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон;

(4-метилпиперазин-1-ил)(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон;

N-метокси-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-метокси-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(метилсульфонил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-циклопентил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-циклопентил-N-метил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-изопропил-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(2-(диметиламино)этил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(4-(диметиламино)бутил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

7-морфолино-N-(оксетан-3-ил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

7-морфолино-N-(оксетан-3-илметил)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон;

(7-морфолино-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)(6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил)метанон;

7-морфолино-N-(оксетан-3-илокси)-5-(3-(м-толил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-

ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-[(3R)-1-метилпирролидин-3-ил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-[(3S)-1-метил-3-пиперидил]-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(1-метил-4-пиперидил)-7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-(1-метил-4-пиперидил)-7-морфолино-5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

7-морфолино-5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-N-тетрагидропиран-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

4-[5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-пиримидин-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-пиримидин-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

3-[7-морфолино-5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин;

5-[7-морфолино-5-[4-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин;

4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиримидин-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиримидин-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-

ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиримидин-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-

ил]морфолин;

3-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин;

5-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(2-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

N-изопропил-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-[(1R)-1-циклопропилэтил]-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

7-морфолино-N-(оксетан-3-илметил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

N-циклопентил-7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(2-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(4-фенилпиразол-1-ил)-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

N-изопропил-7-морфолино-5-(4-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид;

4-[2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиазин-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

N,N-диметил-2-[3-метил-5-[7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

4-[2-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(1,5-диметилпиразол-3-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(1,5-диметилпиразол-3-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-пиридазин-3-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-

ил]морфолин;

метил-N-[[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метил]карбамат;

N-[[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метил]пропанамид;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(2-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-[3-(4-пиридил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(6-метил-2-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(4-метил-2-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[5-[3-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

2-[3-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-N, N-диметилэтанамин;

5-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин;

N,N-диметил-2-[5-метил-3-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиразол-1-ил]этанамин;

2-[3-[5-[3-(3-метоксифенил)пиразол-1-ил]-7-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-5-метилпиразол-1-ил]-N, N-диметилэтанамин;

4-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-2-(1-метилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(5-метил-3-пиридил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(2-метил-4-пиридил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиримидин-2-амин;

4-[5-[3-(3-хлорфенил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(3-бромфенил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(3-метоксифенил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(6-метил-2-пиридил)пиразол-1-ил]-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-

а]пиримидин-7-ил]морфолин;

6-[7-морфолино-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]пиридин-2-амин;

4-[2-(3-метилизоксазол-5-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-тиазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)-5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-(1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-тиазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[5-(3-фенилпиразол-1-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

метил-3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензоат;

3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензамид;

3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензонитрил;

4-[5-[3-(м-толил)пиразол-1-ил]-2-оксазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

4-[2-(3-метилизоксазол-5-ил)-5-(3-фенилпиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

3-[1-[7-морфолино-2-(3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиразол-3-ил]бензойную кислоту; и

4-[2-(1-метилпиразол-3-ил)-5-[3-[3-(тридейтериометил)фенил]пиразол-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]морфолин;

и его фармацевтически приемлемые соли.

75. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение и/или фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-74 или 87 и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

76. Способ ингибирования киназы PIKfyve у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-74 или 87, или фармацевтической композиции по п. 75.

77. Способ лечения неврологического заболевания, связанного с активностью PIKfyve, у нуждающегося в нем субъекта, включающий введение субъекту эффективного

количества соединения по любому из п.п. 1-74 или 87, или фармацевтической композиции по п. 75.

78. Способ по п. 77, где неврологическим заболеванием является боковой амиотрофический склероз (ALS), первичный боковой склероз (PLS), болезнь Шарко-Мари-Тута (СМТ; включая тип 4J (СМТ4J)) и синдром Юниса-Варона, аутофагия, полимикрогирия (включая полимикрогирию с припадками), височно-затылочная полимикрогирия, болезнь Пика, болезнь Паркинсона, болезнь Паркинсона с тельцами Леви, слабоумие с тельцами Леви, болезнь телец Леви, лобно-височное слабоумие, болезни с нейрональными внутриядерными включениями полиглутамина и внутриядерными тельцами включения, болезнь Маринеско и тельца Хирано, тауопатия, болезнь Альцгеймера, нейродегенерация, губчатая нейродегенерация, периферическая невропатия, лейкоэнцефалопатия, болезнь телец включения, прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальный синдром, хроническая травматическая энцефалопатия, травматическое повреждение головного мозга (ТБИ), ишемия головного мозга, синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, рассеянный склероз, лизосомная болезнь накопления, болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика С, болезнь Тея-Сакса, и муколипидоз типа IV, невропатия, болезнь Гентингтона, психическое нарушение, ADHD, шизофрения, расстройство настроения, большое депрессивное расстройство, депрессия, биполярное расстройство I или биполярное расстройство II.

79. Способ по п. 78, где заболеванием является ALS, FTD, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона или СМТ.

80. Способ по п. 79, где заболеванием является ALS.

81. Способ по п. 78, где заболеванием является тауопатия, такая как болезнь Альцгеймера, прогрессирующий супрануклеарный паралич, кортикобазальный синдром, лобно-височное слабоумие или хроническая травматическая энцефалопатия.

82. Способ по п. 78, где заболеванием является лизосомная болезнь накопления, такая как болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика С, болезнь Тея-Сакса или муколипидоз типа IV.

83. Способ по п. 78, где заболеванием является психическое нарушение, такое как ADHD, шизофрения, или расстройства настроения, такие как большое депрессивное расстройство, депрессия, биполярное расстройство I или биполярное расстройство II.

84. Соединение по любому из п.п. 1-74 или 87 для применения в качестве лекарственного средства.

85. Соединение по п. 84, где соединение используют для лечения неврологического заболевания, поддающегося лечению путем ингибирования киназы PIKfyve.

86. Применение соединения по любому из п.п. 1-74 или 87 для приготовления лекарственного средства для лечения у субъекта неврологического заболевания, когда PIKfyve способствует патологии и/или симптоматике заболевания.

87. Соединение и/или фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-74,

где один или большее количество атомов водорода, присоединенных к атомам углерода соединения, заменены атомами дейтерия.

По доверенности