(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293219 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.17

(22) Дата подачи заявки
2021.05.06

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

(54) АНТАГОНИСТЫ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ A2a

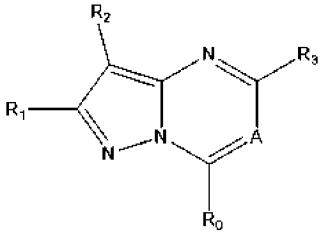
(31) **2006823.5; 2019922.0**
(32) **2020.05.07; 2020.12.16**
(33) **GB**
(86) **PCT/GB2021/051106**
(87) **WO 2021/224636 2021.11.11**

(71) Заявитель:
ЭДОРКС ТЕРАПЬЮТИКС ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Маккарти Клайв, Моултон Бенджамин (GB)

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I, показанной ниже



,

где каждый из R_0, R_1, R_2, R_3 и A определен в настоящей заявке. Настоящее изобретение также относится к способам получения таких соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении заболеваний или состояний, в которых вовлечена активность аденозиновых рецепторов A2a, таких как, например, рак.

202293219 A1

202293219 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576322EA/030

АНТАГОНИСТЫ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ A2A

ВВЕДЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к определенным соединениям, которые функционируют как антагонисты аденозиновых рецепторов A2a. В дополнение, некоторые из соединений также являются антагонистами рецепторов A2b. Настоящее изобретение также относится к способам получения таких соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении заболеваний или состояний, в которых вовлечена активность аденозиновых рецепторов A2a, таких как, например, рак.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Ряд иммуносупрессивных путей активен в микроокружении опухоли, что позволяет опухолевым клеткам уклоняться от элиминации цитотоксическими Т-клетками и может ослаблять клинический ответ пациентов на иммунотерапию с помощью антител к контрольным точкам. Антитела к PD-1 пембролизумаб и ниволумаб и антитела к PD-L1 дурвалумаб, авелумаб и атезолизумаб одобрены для лечения ряда солидных опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи и уротелиальный рак. Однако только 20-30% пациентов отвечают на блокаду контрольных точек, и побочные эффекты таких видов лечения значительны (Sukari et al, 2016). Следовательно, активно исследуются другие подходы к повышению цитотоксического потенциала микроокружения опухоли. Сюда входят средства, которые можно применять в качестве монотерапии или, что более вероятно, в комбинации с ингибиторами контрольных точек и цитотоксическими средствами для повышения их эффективности.

[0003] Один из подходов, который привлек внимание, заключается во вмешательстве в продуцирование и/или действие аденозина в микроокружении опухоли (Vijayan et al, 2017). Аденозин обладает иммуносупрессивными свойствами и присутствует в микроокружении опухоли в высоких концентрациях. Недавние исследования оценивают концентрацию аденозина в приблизительно 10 мкМ в опухолях человека по сравнению с <1 мкМ в нормальной ткани (Houthuys et al 2017). Аденозин образуется как во внутриклеточных, так и во внеклеточных местах посредством двух различных путей, в которых участвуют два разных субстрата. Внутриклеточный аденозин образуется из AMP и S-аденозилгомоцистеина, тогда как высокие концентрации внеклеточного аденозина, наблюдаемые во время метаболического стресса, ассоциированы с высвобождением и разрушением предшественников адениновых нуклеотидов (ATP, ADP и AMP) благодаря согласованному действию CD39 и CD73 (Vijayan et al, 2017).

[0004] Экспрессия CD39 и CD73 повышается в микроокружении опухоли в ответ на гипоксию. CD73 представляет собой предполагаемый способ стратификации пациентов по антагонистам аденозиновых рецепторов, поскольку его экспрессия на опухолевых клетках также ассоциирована с неблагоприятным общим прогнозом при многих различных типах рака, что позволяет предположить, что продуцирование аденозина способствует

нежелательному иммуносупрессивному фенотипу микроокружения опухоли (Gao et al 2014; Loi et al, 2013). Экспрессия CD73 иммунными клетками, инфильтрирующими опухоль, также важна для содействия опухолевой иммуносупрессии, поскольку CD73-отрицательные Treg-клетки не могут подавлять функции эффекторных Т-клеток (Deaglio et al, 2007; Reinhardt et al, (2017). Кроме того, у пациентов, устойчивых к лечению с помощью антител к PD1, имеются повышенные уровни CD73 (Reinhardt et al, 2017).

[0005] Аденозин регулирует функцию клеток посредством занятости специфических GPCR на поверхности клеток с подтипами пуринергических рецепторов P1. Семейство рецепторов P1 дополнительно подразделяется на A1, A2a, A2b и A3.

[0006] Рецепторы A2 подразделяются на A2a и A2b в зависимости от высокой или низкой аффинности к аденозину соответственно. A2a экспрессируется лимфоцитами, и активация A2a приводит к подавлению продуцирования цитокинов и других эффекторных функций. Рост опухоли ингибируется генетической абляцией A2a в сингенных мышиных моделях, и было продемонстрировано, что данный эффект обусловлен повышенной активацией лимфоцитов и цитотоксической функцией (Ohta et al, 2006; Waickman et al 2012; Beavis et al, 2013; Mittal et al, 2014; Cekic et al, 2014). A2a-/- мыши демонстрируют повышенный ответ на ингибирование сигнальных путей контрольных точек, таких как PD-1, с улучшением как выживаемости без опухоли, так и общей выживаемости. Опосредованная аденозином активация A2a также ограничивает эффективность лечения с помощью антител к CTLA4 (Iannone et al, 2014).

[0007] Эффекты генетически обусловленного дефицита A2a в мышиных моделях имитируются посредством фармакологической блокады A2a. Было показано, что антагонисты A2a усиливают цитотоксические эффекты CD8+ Т-клеток и усиливают способность NK-клеток предупреждать метастазирование опухолей, экспрессирующих CD73 (Beavis et al, 2013). Важно, что антагонисты A2a повышают эффективность антител к PD1 (Beavis et al, 2015).

[0008] Эти результаты побудили к разработке селективных антагонистов A2a для применения в иммунотерапии рака, и продолжаются клинические испытания CPI-444 - первого селективного антагониста A2a, оцениваемого при раке, который применяют как в качестве монотерапии, так и в комбинации с антителом к PDL1 атезолизумабом. Предварительные данные указывали на то, что соединение хорошо переносилось и продемонстрировало ранние признаки уменьшения размера опухоли и усиления инфильтрации CD8+T в опухолевую ткань.

[0009] Однако остается потребность в соединениях второго поколения, которые являются сильными антагонистами аденозиновых рецепторов A2a. В частности, существует потребность в соединениях, которые являются сильными и селективными антагонистами аденозиновых рецепторов A2a и в некоторых случаях сильными и селективными антагонистами аденозиновых рецепторов A2a и A2b. Также существует потребность в соединениях, которые являются сильными антагонистами аденозиновых рецепторов A2a или антагонистами аденозиновых рецепторов A2a и A2b, которые

сохраняют активность в присутствии высоких концентраций аденозина, присутствующих в микроокружении опухоли.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе.

[0011] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, определенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[0012] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ обеспечения антагонистического воздействия на аденозиновые рецепторы A2a (и в некоторых случаях рецепторы A2b) *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

[0013] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ обеспечения селективного антагонистического воздействия на аденозиновые рецепторы A2a (и в некоторых случаях рецепторы A2b) *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

[0014] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ ингибирования пролиферации клеток *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными антипролиферативными средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[0015] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью аденозиновых рецепторов A2a, у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

[0016] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ лечения пролиферативного нарушения у пациента, нуждающегося в

таком лечении, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными антипролиферативными средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[0017] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[0018] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенная в данном документе, для применения в терапии.

[0019] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, или фармацевтическая композиция, определенная в данном документе, для применения в лечении пролиферативного состояния. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными антипролиферативными средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[0020] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенная в данном документе, для применения в лечении рака. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак человека. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[0021] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в качестве антагониста аденозиновых рецепторов A2a. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными антагонистами аденозиновых рецепторов A2a. В альтернативном

варианте осуществления определенные соединения по настоящему изобретению являются селективными антагонистами аденозиновых рецепторов A2a и аденозиновых рецепторов A2b.

[0022] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в лечении заболевания или нарушения, в которые вовлечены аденозиновые рецепторы A2a.

[0023] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения пролиферативного состояния. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными антипролиферативными средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[0024] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака. В соответствующих случаях рак представляет собой рак человека. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[0025] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в качестве антагониста аденозиновых рецепторов A2a.

[0026] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, в которые вовлечены аденозиновые рецепторы A2a.

[0027] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ получения соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

[0028] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват, получаемые, или полученные, или непосредственно полученные с помощью способа получения соединения, определенного в данном документе.

[0029] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлены новые промежуточные соединения, определенные в данном документе, которые являются подходящими для применения в любом из способов синтеза,

изложенных в данном документе.

[0030] Признаки, в том числе необязательные, подходящие и предпочтительные признаки, в отношении одного аспекта настоящего изобретения могут также представлять собой признаки, в том числе необязательные, подходящие и предпочтительные признаки, в отношении любого другого аспекта настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0031] Если не указано иное, следующие термины, используемые в данном документе, и формула изобретения имеют следующие значения, изложенные ниже.

[0032] Следует понимать, что ссылки на “осуществление лечения” или “лечение” включают профилактику, а также облегчение сформировавшихся симптомов состояния. Таким образом, “осуществление лечения” или “лечение” статуса, нарушения или состояния включает: (1) предупреждение или задержку появления клинических симптомов статуса, нарушения или состояния, развивающегося у человека, который может страдать от статуса, нарушения или состояния или быть предрасположенным к нему, но еще не испытывает или не проявляет клинических или субклинических симптомов статуса, нарушения или состояния, (2) подавление статуса, нарушения или состояния, т. е. прекращение, ослабление или задержку развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома или (3) облегчение или ослабление заболевания, т. е. обеспечение регрессии статуса, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

[0033] “Терапевтически эффективное количество” означает количество соединения, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания достаточно для осуществления такого лечения заболевания. “Терапевтически эффективное количество” будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести и возраста, массы и т. д. млекопитающего, подлежащего лечению.

[0034] В данном описании термин “алкил” включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Ссылки на отдельные алкильные группы, такие как “пропил”, характерны только для версии с прямой цепью, и ссылки на отдельные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как “изопропил”, характерны только для версии с разветвленной цепью. Например, “(1-6C)алкил” включает (1-4C)алкил, (1-3C)алкил, пропил, изопропил и *трет*-бутил. Аналогичное правило применяется к другим радикалам, например, “фенил(1-6C)алкил” включает фенил(1-4C)алкил, бензил, 1-фенилэтил и 2-фенилэтил.

[0035] Термин "(m-nC)" или "группа (m-nC)", используемый отдельно или в качестве приставки, относится к любой группе, содержащей от m до n атомов углерода.

[0036] “Алкиленовая,” “алкениленовая” или “алкиниленовая” группа представляет собой алкильную, алкенильную или алкинильную группу, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их соединения. Таким образом, “(1-

6С)алкилен" означает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал из одного-шести атомов углерода или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал из трех-шести атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, 2-метилпропилен, пентилен и т. п.

[0037] "(2-6С)Алкенилен" означает линейный двухвалентный углеводородный радикал из двух-шести атомов углерода или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал из трех-шести атомов углерода, содержащий по меньшей мере одну двойную связь, например, как в этенилене, 2,4-пентадиенилене и т. п.

[0038] "(2-6С)Алкинилен" означает линейный двухвалентный углеводородный радикал из двух-шести атомов углерода или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал из трех-шести атомов углерода, содержащий по меньшей мере одну тройную связь, например, как в этинилене, пропинилене и бутинилене и т. п.

[0039] Термин "(m-nС)циклоалкил" означает углеводородное кольцо, содержащее от m до n атомов углерода, например, "(3-6С)циклоалкил" означает углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил. Термин "(m-nС)циклоалкил" также охватывает неароматическую насыщенную или частично насыщенную моноциклическую, конденсированную, мостиковую или спиробициклическую карбоциклическую кольцевую систему (системы). Термин "(m-nС)циклоалкил" включает как одновалентные соединения, так и двухвалентные соединения. Моноциклические "(m-nС)циклоалкильные" кольца содержат от приблизительно 3 до 12 (в соответствующих случаях от 3 до 8, в наиболее соответствующих случаях от 5 до 6) атомов углерода кольца. Бициклический "(m-nС)циклоалкил" содержит от 7 до 17 атомов углерода кольца, в соответствующих случаях от 7 до 12 атомов углерода кольца. Бициклические "C_{m-n}циклоалкильные" кольца могут представлять собой конденсированные, спиро- или мостиковые кольцевые системы.

[0040] "(3-8С)Циклоалкил" означает углеводородное кольцо или мостиковую систему, содержащую от 3 до 8 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или бицикло[2.2.1]гептил.

[0041] "(3-8С)Циклоалкенил" означает углеводородное кольцо, содержащее по меньшей мере одну двойную связь, например, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил или циклогептенил, такой как 3-циклогексен-1-ил, или циклооктенил.

[0042] "(3-8С)Циклоалкил-(1-6С)-алкилен" означает (3-8С)циклоалкильную группу, ковалентно присоединенную к (1-6С)алкиленовой группе, обе из которых определены в данном документе.

[0043] Термин "галоген" или "галогеновый радикал" относится к фтору, хлору, брому и йоду.

[0044] **Термин "гетероциклил", "гетероциклический" или "гетероцикл" означает неароматическую насыщенную или частично насыщенную моноциклическую, конденсированную, мостиковую или спиробициклическую гетероциклическую кольцевую систему (системы). Моноциклические**

гетероциклические кольца содержат от приблизительно 3 до 12 (в соответствующих случаях от 3 до 7) атомов кольца, 1-5 (предпочтительно 1, 2 или 3) из которых являются гетероатомами, выбранными из азота, кислорода или серы в кольце. Бициклические гетероциклы содержат от 7 до 17 атомов-членов, в соответствующих случаях от 7 до 12 атомов-членов в кольце. Бициклические гетероциклические кольца могут представлять собой конденсированные, спиро- или мостиковые кольцевые системы. Примеры гетероциклических групп включают циклические простые эфиры, такие как оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, диоксанил и замещенные циклические простые эфиры. Гетероциклы, содержащие азот, включают, например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротриазинил, тетрагидропиразолил и т. п. Типичные серосодержащие гетероциклы включают тетрагидротиенил, дигидро-1,3-дитиол, тетрагидро-2*H*-тиопиран и гексагидротиепин. Другие гетероциклы включают дигидрооксатиолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидрооксадиазолил, тетрагидродиоксазолил, тетрагидрооксатиазолил, гексагидротриазинил, тетрагидрооксазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиримидинил, диоксолинил, октагидробензофуранил, октагидробензимидазолил и октагидробензотиазолил. Для гетероциклов, содержащих серу, также включены гетероциклы с окисленной серой, содержащие группы SO или SO_2. Примеры включают сульфоксидные и сульфоновые формы тетрагидротиенила и тиоморфолинила, такие как тетрагидротиен-1,1-диоксид и тиоморфолинил-1,1-диоксид. Подходящим значением для гетероциклильной группы, содержащей 1 или 2 оксо- (=O) или тиоксо- (=S) заместителя, является, например, 2-оксопирролидинил, 2-тиоксопирролидинил, 2-оксоимидазолидинил, 2-тиоксоимидазолидинил, 2-оксопиперидинил, 2,5-диоксопирролидинил, 2,5-диоксоимидазолидинил или 2,6-диоксопиперидинил. Конкретные гетероциклильные группы представляют собой насыщенные моноциклические 3-7-членные гетероциклилы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, например, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидротиенил, тетрагидротиенил-1,1-диоксид, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил или гомопиперазинил. Специалисту в данной области будет понятно, что любой гетероцикл может быть связан с другой группой посредством любого подходящего атома, как, например, посредством атома углерода или азота. Однако, ссылка на пиперидино или морфолино в данном документе относится к пиперидин-1-ильному или морфолин-4-ильному кольцу, которое связано посредством атома азота кольца.

[0045] “Гетероциклил, связанный с атомом углерода” означает гетероциклическую группу, определенную выше, которая связана через атом углерода, а не через гетероатом, такой как атом азота.

[0046] Под “спироциклическими кольцевыми системами” подразумевается соединение, содержащее по меньшей мере два кольца, которые имеют только один общий атом и не связаны мостиком.

[0047] Под “конденсированными кольцевыми системами” подразумевается соединение, в котором два кольца имеют два общих смежных атома. Другими словами, кольца имеют одну общую ковалентную связь.

[0048] **Под “мостиковыми кольцевыми системами” подразумеваются кольцевые системы, в которых два кольца имеют более чем два общих атома, см., например, *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992. Примеры мостиковых гетероциклильных кольцевых систем включают азабицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, азабицикло[2.2.2]октан, азабицикло[3.2.1]октан и хинуклидин.**

[0049] **Под “спиробициклическими кольцевыми системами” подразумевается, что две кольцевые системы имеют один общий спироатом углерода, т. е. гетероциклическое кольцо связано с дополнительным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом через один общий спироатом углерода. Примеры спирокольцевых систем включают 6-азаспиро[3.4]октан, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан, 2-азаспиро[3.3]гептаны, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаны, 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октан, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан и 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан.**

[0050] “Гетероциклил(1-6С)алкил” означает гетероциклильную группу, ковалентно присоединенную к (1-6С)алкиленовой группе, обе из которых определены в данном документе.

[0051] Термин “гетероарил” или “гетероароматический” означает ароматическое моно-, би- или полициклическое кольцо, содержащее один или несколько (например, 14, в частности 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Термин гетероарил включает как одновалентные соединения, так и двухвалентные соединения. Примерами гетероарильных групп являются моноциклические и бициклические группы, содержащие от пяти до двенадцати членов кольца, чаще от пяти до десяти членов кольца. Гетероарильная группа может представлять собой, например, 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или 9- или 10-членное бициклическое кольцо, например, бициклическую структуру, образованную из конденсированных пяти- и шестичленных колец или двух конденсированных шестичленных колец. Каждое кольцо может содержать до приблизительно четырех гетероатомов, обычно выбранных из азота, серы и кислорода. Обычно гетероарильное кольцо будет содержать до 3 гетероатомов, чаще до 2, например, один гетероатом. В одном варианте осуществления гетероарильное кольцо содержит по меньшей мере один атом азота кольца. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основными, как в случае имидазола или пиридина, или по сути неосновными, как в случае азота в индоле или пирроле. В целом, количество основных атомов азота, присутствующих

в гетероарильной группе, включая любые замещающие аминогруппы в кольце, будет меньше пяти.

[0052] Примеры гетероарила включают фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,3,5-триазенил, бензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиазолил, индазолил, пуринил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, циннолинил, птеридинил, нафтиридинил, карбазолил, феназинил, бензизохинолинил, пиридопиразинил, тиено[2,3b]-фуранил-, 2H-фуро[3,2b]-пиранил-, 5H-пиридо[2,3-d]-оксазинил-, 1H-пиразоло[4,3-d]-оксазолил, 4H-имидазо[4,5d]тиазолил, пиразино[2,3d]пиридазинил, -имидазо[2,1b]тиазолил, -имидазо[1,2b][1,2,4]-триазинил. “Гетероарил” также охватывает частично ароматические би- или полициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим кольцом, и одно или несколько других колец являются неароматическими, насыщенными или частично насыщенными кольцами, при условии, что по меньшей мере одно кольцо содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или -серы-. Примеры частично ароматических гетероарильных групп включают, например, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, дигидробензтиенил, дигидробензфуранил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, бензо[1,3]диоксолил, 2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиенил, 4,5,6,7-тетрагидробензофуранил, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразинил, 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил и 6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразинил.

[0053] Примеры пятичленных гетероарильных групп включают без ограничения пирролильные, фуранильные, тиенильные, имидазолильные, фуразанильные, оксазолильные, оксадиазолильные, оксатриазолильные, изоксазолильные, тиазолильные, изотиазолильныне, пиразолильные, триазолильные и тетразолильные группы.

[0054] Примеры шестичленных гетероарильных групп включают без ограничения пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил и тиазинил.

[0055] Бициклическая гетероарильная группа может представлять собой, например, группу, выбранную из:

бензольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

пиридинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

пиримидинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

пиррольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

пиразольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим

1 или 2 гетероатома кольца;

пиразинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

имидазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

оксазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

изоксазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

тиазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

изотиазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

тиофенового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

фуранового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

циклогексильного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца; и

циклопентильного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца.

[0056] Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих шестичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом, включают без ограничения бензфуранильные, бензтиофенильные, бензимидазолильные, бензоксазолильные, бензизоксазолильные, бензтиазолильные, бензизотиазолильные, изобензофуранильные, индолильные, изоиндолильные, индолизинильные, индолинильные, изоиндолинильные, пуринильные (например, аденинильные, гуанинильные), индазолильные, бензодиоксолильные и пиразолопиридинильные группы.

[0057] Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих два конденсированных шестичленных кольца, включают без ограничения хинолинильные, изохинолинильные, хроманильные, тиохроманильные, хроменильные, изохроменильные, хроманильные, изохроманильные, бензодиоксанильные, хинолизинильные, бензоксазинильные, бензодиазинильные, пиридопиридинильные, хиноксалинильные, хиназолинильные, циннолинильные, фталазинильные, нафтиридинильные и птеридинильные группы.

[0058] “Гетероарил(1-6С)алкил” означает гетероарильную группу, ковалентно присоединенную к (1-6С)алкиленовой группе, обе из которых определены в данном документе. Примеры гетероаралкильных групп включают пиридин-3-илметил, 3-(бензофуран-2-ил)пропил и т. п.

[0059] Термин “арил” означает циклическое или полициклическое ароматическое кольцо, содержащее от 5 до 12 атомов углерода. Термин арил включает как одновалентные соединения, так и двухвалентные соединения. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил и т. п. В конкретном варианте осуществления арил представляет собой фенил.

[0060] Термин “арил(1-6С)алкил” означает арильную группу, ковалентно присоединенную к (1-6С)алкиленовой группе, обе из которых определены в данном документе. Примеры арил-(1-6С)алкильных групп включают бензил, фенилэтил и т. п.

[0061] В данном описании также используются несколько составных терминов для описания групп, характеризующихся более чем одним функциональным свойством. Такие термины будут понятны специалисту в данной области. Например, гетероциклил(m-nC)алкил содержит (m-nC)алкил, замещенный гетероциклилом.

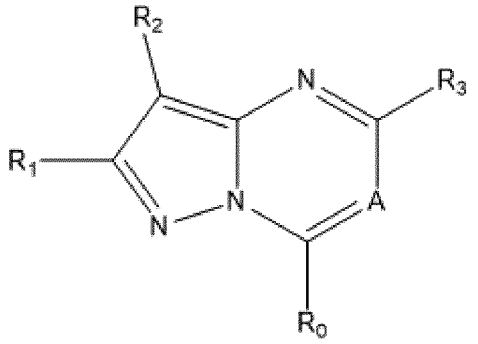
[0062] Термин “необязательно замещенный” относится к группам, структурам либо молекулам, которые являются замещенными, и тем, которые не являются замещенными. Термин “где группа/любая из групп CH, CH_2, CH_3 или гетероатом (т. е. NH) в группе R^1 необязательно замещены” в соответствующих случаях означает, что один из (любой из) водородных радикалов группы R^1 замещен соответствующей предусмотренной группой.

[0063] Если необязательные заместители выбраны из “одной или нескольких” групп, то следует понимать, что данное определение включает все заместители, выбранные из одной из указанных групп, или заместители, выбранные из двух или более указанных групп.

[0064] Фраза “соединение по настоящему изобретению” означает такие соединения, которые раскрыты в данном документе, как в целом, так и конкретно.

Соединения по настоящему изобретению

[0065] В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам, характеризующимся структурой формулы I, показанной ниже:



I,

где:

R_0 представляет собой водород или дейтерий;

R_1 выбран из арила или гетероарила,

где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, независимо выбранными из (1-4С)алкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, $(CH_2)_{q1}OR_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1B}$,

$(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1C})R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}N(R_{1C})C(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}S(O)_pR_{1B}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{q1}SO_2N(R_{1C})R_{1B}$ или $(CH_2)_{q1}N(R_{1C})SO_2R_{1B}$,

и где q1 равняется 0, 1, 2 или 3, и каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

R_2 выбран из водорода, циано, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)галогеналкила, $C(O)OR_{2A}$, $C(O)NR_{2A}R_{2B}$, арила, гетероарила, (2-6C)алкенила, (2-6C)алкинила или (1-4C)алканоила;

где каждый из R_{2A} и R_{2B} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила,

или в группе $CONR_{2A}R_{2B}$ R_{2A} и R_{2B} соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют гетероциклическое кольцо, и

где любая из алкильной, алкенильной, алкинильной, алканоильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной групп (образованных R_{2A} и R_{2B}) необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, (1-4C)аминоалкила, циано, $(CH_2)_{q2}NR_{2D}R_{2E}$, $(CH_2)_{q2}OR_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)OR_{2D}$, $(CH_2)_{q2}OC(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{2E})R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}N(R_{2E})C(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{2D}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{2E})R_{2D}$ или $(CH_2)_{q2}N(R_{2E})SO_2R_{2D}$, где q2 равняется 0, 1, 2 или 3; и где каждый из R_{2D} и R_{2E} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

R_3 выбран из водорода, галогена, циано или группы формулы

$-L-Y-L_q-Q$,

где:

L отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $C(O)N(R_a)O$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $C(=NR_y)N(R_a)$, $N(R_a)C(=NR_y)$, $N(R_a)C(=NR_y)N(R_b)$, $S(O)_2N(R_a)$, $N(R_a)SO_2$, $N(R_a)SO_2N(R_b)$ или $C(O)N(R_a)SO_2$, где каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила, и R_y выбран из водорода, (1-4C)алкила, нитро или циано;

L_q отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкокси, галогена, циано, амино или оксо; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-8)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)аминоалкила, (1-4C)гидроксиалкила, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c, R_d

и R_e независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила; или

R_c и R_d соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, ди[(1-4C)алкил]амино, амино, циано или гидрокси; и/или

Q необязательно замещен одной или несколькими группами формулы

$-L_1-L_{Q1}-W_1$,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)N(R_g)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$, $N(R_f)SO_2$, где каждый из R_f и R_g независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

W_1 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, циано, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-6C)циклоалкила, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_sNR_iR_h$ (где s равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

и где любой из алкильного, алкокси-, арильного, гетероарильного, гетероциклильного или циклоалкильного фрагментов в замещающей группе, которая присутствует в W_1, необязательно дополнительно замещен одной или несколькими галогеновыми, (1-4C)алкильными, (1-4C)галогеналкильными, (1-4C)галогеналкокси-, (1-4C)алкокси-, (1-4C)алкиламино-, ди[(1-4C)алкил]амино-, амино-, циано- или гидроксигруппами; или

R_h и R_i соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, ди[(1-4C)алкил]амино, амино, циано или гидрокси;

A выбран из CR_4 и N,

где R_4 представляет собой водород, галоген или (1-4C)алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)аминоалкила, циано, $(CH_2)_{qa}NR_{4A}R_{4B}$, $(CH_2)_{qa}OR_{4A}$, $(CH_2)_{qa}C(O)R_{c4A}$, $(CH_2)_{qa}C(O)OR_{4A}$, $(CH_2)_{qa}OC(O)R_{4A}$, $(CH_2)_{qa}C(O)N(R_{4B})R_{4A}$,

$(CH_2)_{qa}N(R_{4B})C(O)R_{4A}$, $(CH_2)_{qa}S(O)_pR_{4A}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{qa}SO_2N(R_{4B})R_{4A}$ или $(CH_2)_{qa}N(R_{4B})SO_2R_{4A}$, где qa равняется 0, 1, 2 или 3, и каждый из R_{4A} и R_{4B} независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

и где любой третичный амин в соединении формулы I необязательно представлен в форме N-оксида, и атом азота в пиридиновом кольце необязательно представлен в форме N-оксида;

и где любые атомы S, присутствующие в гетероциклическом кольце, необязательно могут быть представлены в виде S(=O), $S(=O)_2$ или $S(=O)(=NR_z)$, где R_z выбран из водорода, (1-3C)алкила или (2-3C)алканоила.

[0066] Конкретные соединения по настоящему изобретению включают, например, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и/или сольваты, где, если не указано иное, каждый из R_o, R_1, R_2, R_3 и A имеет любое из значений, определенных в данном документе ранее или в любом из абзацев (1)-(55), описанных далее в данном документе:

(1) R_0 представляет собой водород;

(2) R_0 представляет собой дейтерий;

(3) R_1 выбран из арила или гетероарила,

где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, $(CH_2)_{q1}OR_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1B}$, $(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1C})R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}N(R_{1C})C(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}S(O)_pR_{1B}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{q1}SO_2N(R_{1C})R_{1B}$ или $(CH_2)_{q1}N(R_{1C})SO_2R_{1B}$,

и где q1 равняется 0, 1, 2 или 3, и каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила или (3-4C)циклоалкил(1-2C)алкила;

(4) R_1 выбран из арила или гетероарила,

где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, OR_{1B}, $C(O)R_{1B}$, $C(O)OR_{1B}$, $OC(O)R_{1B}$, $C(O)N(R_{1C})R_{1B}$, $N(R_{1C})C(O)R_{1B}$, $S(O)_pR_{1B}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{1C})R_{1B}$ или $N(R_{1C})SO_2R_{1B}$, и где:

q1 равняется 0, 1 или 2; и

каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

(5) R_1 выбран из арила или гетероарила,

где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, OR_{1B}, $C(O)R_{1B}$, $C(O)OR_{1B}$, $OC(O)R_{1B}$, $C(O)N(R_{1C})R_{1B}$, $N(R_{1C})C(O)R_{1B}$, $S(O)_pR_{1B}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{1C})R_{1B}$ или $N(R_{1C})SO_2R_{1B}$, и где:

q1 равняется 0, 1 или 2; и

каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила или (3-4C)циклоалкила;

(5) R_1 выбран из арила или гетероарила,

где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, $(CH_2)_{q1}OR_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1B}$, $(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1C})R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}N(R_{1C})C(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}S(O)_pR_{1B}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{q1}SO_2N(R_{1C})R_{1B}$ или $(CH_2)_{q1}N(R_{1C})SO_2R_{1B}$, и где:

q1 равняется 0, 1 или 2; и

каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

(6) R_1 выбран из фенила или 5- или 6-членного гетероарила,

где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, OR_{1B}, $C(O)R_{1B}$, $C(O)OR_{1B}$, $OC(O)R_{1B}$, $C(O)N(R_{1C})R_{1B}$, $N(R_{1C})C(O)R_{1B}$, $S(O)_pR_{1B}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{1C})R_{1B}$ или $N(R_{1C})SO_2R_{1B}$, и где:

q1 равняется 0, 1 или 2; и

каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

(7) R_1 выбран из арила или гетероарила,

где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, OR_{1B}, $C(O)R_{1B}$, $C(O)OR_{1B}$, $OC(O)R_{1B}$, $C(O)N(R_{1C})R_{1B}$, $N(R_{1C})C(O)R_{1B}$, $S(O)_pR_{1B}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{1C})R_{1B}$ или $N(R_{1C})SO_2R_{1B}$, и где:

q1 равняется 0, 1 или 2; и

каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила или (3-4C)циклоалкила;

(8) R_1 выбран из арила или гетероарила,

где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, $(CH_2)_{q1}OR_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1B}$, $(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1C})R_{1B}$ или $(CH_2)_{q1}N(R_{1C})C(O)R_{1B}$,

и где q1 равняется 0, 1, 2 или 3, и каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(9) R_1 выбран из арила или гетероарила,

где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, $(CH_2)_{q1}OR_{1B}$ или $(CH_2)_{q1}C(O)R_{1B}$,

и где q1 равняется 0, 1, 2 или 3, и каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(10) R_1 выбран из фенила или 5- или 6-членного гетероарила,

где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, OR_{1B}, $C(O)R_{1B}$, $C(O)OR_{1B}$, $OC(O)R_{1B}$, $C(O)N(R_{1C})R_{1B}$, $N(R_{1C})C(O)R_{1B}$, $S(O)_pR_{1B}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{1C})R_{1B}$ или $N(R_{1C})SO_2R_{1B}$, и где:

q1 равняется 0, 1 или 2; и

каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(11) R_1 представляет собой фенил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, определенными в любом из абзацев (1)-(10), указанных выше;

(12) R_1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, определенными в любом из абзацев (1)-(10), указанных выше;

(13) R_1 выбран из фенила, фурила, пиридила, оксазолила, тиазолила, изоксазолила или оксазолин-2-ила, где фенильное, фурильное, пиридильное или оксазолильное кольца необязательно замещены галогеном, (1-2C)алкилом, (1-2C)алкокси или циано;

(14) R_1 выбран из фенила, фурила, пиридила или оксазолила, где фенильное, фурильное, пиридильное или оксазолильное кольца необязательно замещены одним или несколькими из галогена, C_{1-2}алкокси или циано;

(15) R_1 выбран из фенила, фурила, пиридила или оксазолила, где фенильное, фурильное, пиридильное или оксазолильное кольца необязательно замещены галогеном или циано;

(16) R_1 выбран из 3-цианофенила, фурила или оксазолила, тиазолила, изоксазолила или оксазолин-2-ила;

(17) R_1 представляет собой 3-цианофенил;

(18) R_2 выбран из водорода, циано, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)галогеналкила, $C(O)OR_{2A}$, $C(O)NR_{2A}R_{2B}$, арила, гетероарила, (2-6C)алкенила, (2-6C)алкинила или (1-4C)алканоила;

где каждый из R_{2A} и R_{2B} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила,

или в группе $CONR_{2A}R_{2B}$ R_{2A} и R_{2B} соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, и

где любая из алкильной, алкенильной, алкинильной, алканоильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной групп (образованных R_{2A} и R_{2B}) необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q2}NR_{2D}R_{2E}$,

$(CH_2)_{q2}OR_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)OR_{2D}$, $(CH_2)_{q2}OC(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{2E})R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}N(R_{2E})C(O)R_{12D}$, $(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{2D}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{2E})R_{2D}$ или $(CH_2)_{q2}N(R_{2E})SO_2R_{2D}$,

где q2 равняется 0, 1 или 2; и

где каждый из R_{2D} и R_{2E} независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила или (3-4C)циклоалкил(1-2C)алкила;

и где в случае, если R_2 представляет собой пиридинил, атом азота кольца необязательно представлен в форме N-оксида;

(19) R_2 выбран из водорода, циано, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)галогеналкила, $C(O)OR_{2A}$, $C(O)NR_{2A}R_{2B}$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, (2-4C)алкенила или (1-4C)алканоила,

где каждый из R_{2A} и R_{2B} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, или (3-6C)циклоалкила, или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила, и

где любая алкильная, алкенильная, алканоильная, фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q2}NR_{2D}R_{2E}$, $(CH_2)_{q2}OR_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)OR_{2D}$, $(CH_2)_{q2}OC(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{2E})R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}N(R_{2E})C(O)R_{12D}$, $(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{2D}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{2E})R_{2D}$ или $(CH_2)_{q2}N(R_{2E})SO_2R_{2D}$,

где q2 равняется 0, 1 или 2;

и где каждый из R_{2D} и R_{2E} независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила или (3-4C)циклоалкил(1-2C)алкила;

и где в случае, если R_2 представляет собой пиридинил, атом азота кольца необязательно представлен в форме N-оксида;

(20) R_2 выбран из водорода, циано, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила, $C(O)OR_{2A}$, $C(O)NR_{2A}R_{2B}$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или (1-4C)алканоила,

где каждый из R_{2A} и R_{2B} независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила, и

где любая алкильная, алкенильная, алканоильная, фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q2}NR_{2D}R_{2E}$, $(CH_2)_{q2}OR_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)OR_{2D}$, $(CH_2)_{q2}OC(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{2E})R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}N(R_{2E})C(O)R_{12D}$, $(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{2D}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{2E})R_{2D}$ или $(CH_2)q2N(R_{2E})SO_2R_{2D}$,

где q2 равняется 0, 1 или 2; и

где каждый из R_{2D} и R_{2E} независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила или (3-4C)циклоалкил(1-2C)алкила;

и где в случае, если R_2 представляет собой пиридинил, атом азота кольца необязательно представлен в форме N-оксида;

(21) R_2 выбран из циано, галогена, метила, CF_3, $C(O)OR_{2A}$, $C(O)NR_{2A}R_{2B}$, 5- или 6-членного гетероарила или (2-4C)алканоила,

где каждый из R_{2A} и R_{2B} независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила,

где любая фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q2}NR_{2D}R_{2E}$, OR_{2D}, $C(O)R_{2D}$, $C(O)OR_{2D}$, $OC(O)R_{2D}$, $C(O)N(R_{2E})R_{2D}$, $N(R_{2E})C(O)R_{12D}$, $S(O)_pR_{2D}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{2E})R_{2D}$ или $N(R_{2E})SO_2R_{2D}$, где q2 равняется 0 или 1; и где каждый из R_{2D} и R_{2E} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

и где в случае, если R_2 представляет собой пиридинил, атом азота кольца необязательно представлен в форме N-оксида;

(22) R_2 выбран из циано или 5- или 6-членного гетероарила, который необязательно является замещенным, как определено выше в любом из абзацев (18)-(21);

и где в случае, если R_2 представляет собой пиридинил, атом азота кольца необязательно представлен в форме N-оксида;

(23) R_2 выбран из циано или 5- или 6-членного гетероарила, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкокси или циано; и где в случае, если R_2 представляет собой пиридинил, атом азота кольца необязательно представлен в форме N-оксида;

(24) R_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкокси или циано; и где в случае, если R_2 представляет собой пиридинил, атом азота кольца необязательно представлен в форме N-оксида;

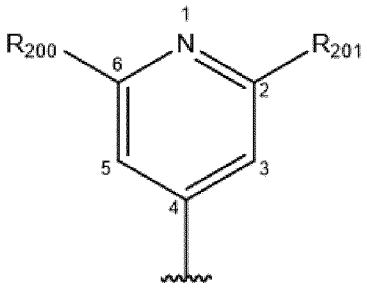
(25) R_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила или галогена; и где в случае, если R_2 представляет собой пиридинил, атом азота кольца необязательно представлен в форме N-оксида;

(26) R_2 представляет собой 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из(1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкокси или циано; и где в случае, если R_2 представляет собой пиридинил, атом азота кольца необязательно представлен в форме N-оксида;

(27) R_2 представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила или галогена; и где в случае, если R_2 представляет собой пиридинил, атом азота кольца необязательно представлен в форме N-оксида;

(28) R_2 представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила или хлора; и где в случае, если R_2 представляет собой пиридинил, атом азота кольца необязательно представлен в форме N-оксида;

(29) R_2 представляет собой :



,

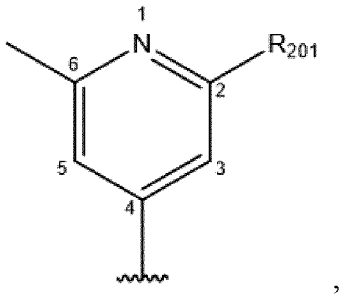
где:

(i) каждый из R_{200} и R_{201} независимо выбран из (1-2C)алкила, гидрокси(1-2C)алкила, амино, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алканоила или циано;

(ii) каждый из R_{200} и R_{201} независимо выбран из метила, гидроксиметила, галогена, дифторметила, трифторметила, метокси, ацетила или циано;

(iii) R_{200} представляет собой метил или хлор, и R_{201} выбран из метила, гидроксиметила, галогена, дифторметила, трифторметила, метокси, ацетила или циано;

или



,

где:

(i) R_{201} представляет собой (1-2C)алкил, галоген, (1-2C)галогеналкил, гидрокси(1-2C)алкил, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алканоил или циано;

(ii) R_{201} представляет собой метил, гидроксиметил, галоген, дифторметил, трифторметил, метокси, ацетил или циано;

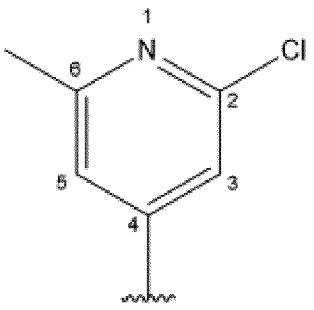
(iii) R_{201} представляет собой метил, гидроксиметил или хлор;

(iv) R_{201} представляет собой метил;

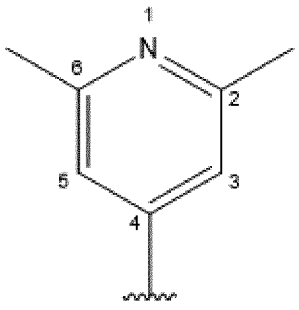
(v) R_{201} представляет собой хлор;

(30) R_2 представляет собой пиридинил (например, пиридин-4-ил), который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила или хлора;

(31) R_2 представляет собой 2-хлор-6-метилпиридин-4-ил или 2,6-диметилпиридин-4-ил, т. е.



или



;

(32) R_3 выбран из водорода, галогена, циано или группы формулы

$-L-Y-L_q-Q$,

где:

L отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $C(O)N(R_a)O$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $C(=NR_y)N(R_a)$, $N(R_a)C(=NR_y)$, $N(R_a)C(=NR_y)N(R_b)$, $S(O)_2N(R_a)$, $N(R_a)SO_2$, $N(R_a)SO_2N(R_b)$ или $C(O)N(R_a)SO_2$, где каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила, и R_y выбран из водорода, (1-4C)алкила, нитро или циано;

L_q отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкокси, галогена, циано, амино или оксо; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-8)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)аминоалкила, (1-4C)гидроксиалкила, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c и R_d независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила; или

R_c и R_d соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, ди[(1-4C)алкил]амино, амино, циано или гидрокси; и/или

Q необязательно замещен одной или несколькими группами формулы

$-L_1-L_{Q1}-W_1$,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)N(R_g)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$, $N(R_f)SO_2$, где каждый из R_f и R_g независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

W_1 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, циано, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-6C)циклоалкила, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_sNR_iR_h$ (где s равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

и где любой из алкильного, алкокси-, арильного, гетероарильного, гетероциклильного или циклоалкильного фрагментов в замещающей группе, которая присутствует в W_1, необязательно дополнительно замещен одной или несколькими галогеновыми, (1-4C)алкильными, (1-4C)галогеналкильными, (1-4C)галогеналкокси-, (1-4C)алкокси-, (1-4C)алкиламино-, ди[(1-4C)алкил]амино-, амино-, циано- или гидроксигруппами; или

R_h и R_i соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, ди[(1-4C)алкил]амино, амино, циано или гидрокси;

и где любой третичный амин или атом азота в пиридильном кольце в группе R_3 необязательно представлен в форме N-оксида;

(33) R_3 выбран из водорода, галогена, циано или группы формулы

$-L-Y-L_q-Q$,

где:

L отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $C(O)N(R_a)O$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $C(=NR_y)N(R_a)$, $N(R_a)C(=NR_y)$, $N(R_a)C(=NR_y)N(R_b)$, $S(O)_2N(R_a)$, $N(R_a)SO_2$, $N(R_a)SO_2N(R_b)$ или $C(O)N(R_a)SO_2$, где каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила, и R_y выбран из водорода, (1-4C)алкила, нитро или циано;

L_q отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкокси, галогена, циано, амино или оксо; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-8)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)аминоалкила, (1-4C)гидроксиалкила, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2),

$SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c и R_d независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила; и/или

Q необязательно замещен одной или несколькими группами формулы

$-L_1-L_{Q1}-W_1$,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)N(R_g)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$, $N(R_f)SO_2$, где каждый из R_f и R_g независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

W_1 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, циано, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-6C)циклоалкила, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_sNR_iR_h$ (где s равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

и где любой третичный амин или атом азота в пиридильном кольце в группе R_3 необязательно представлен в форме N-оксида;

(34) R_3 выбран из водорода, галогена, циано или группы формулы

$-L-Y-L_q-Q$,

где:

L отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $C(O)N(R_a)O$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $C(=NR_y)N(R_a)$, $N(R_a)C(=NR_y)$, $N(R_a)C(=NR_y)N(R_b)$, $S(O)_2N(R_a)$, $N(R_a)SO_2$, $N(R_a)SO_2N(R_b)$ или $C(O)N(R_a)SO_2$, где каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила, и R_y выбран из водорода, (1-4C)алкила, нитро или циано;

L_q отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкокси, галогена, циано, амино или оксо; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8)циклоалкил, гетероарил или гетероциклил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)аминоалкила, (1-4C)гидроксиалкила, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c и

R_d независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила; и/или

Q необязательно замещен одной или несколькими группами формулы

$-L_1-L_{Q1}-W_1$,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)N(R_g)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$, $N(R_f)SO_2$, где каждый из R_f и R_g независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

W_1 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, циано, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_sNR_iR_h$ (где s равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

и где любой третичный амин или атом азота в пиридильном кольце в группе R_3 необязательно представлен в форме N-оксида;

(35) R_3 выбран из водорода, галогена, циано или группы формулы

$-L-Y-L_q-Q$,

где:

L отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(O)$, $C(O)N(R_a)O$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $C(=NR_y)N(R_a)$, $N(R_a)C(=NR_y)$, $N(R_a)C(=NR_y)N(R_b)$, $S(O)_2N(R_a)$, $N(R_a)SO_2$, $N(R_a)SO_2N(R_b)$ или $C(O)N(R_a)SO_2$, где каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила, и R_y выбран из водорода, (1-4C)алкила, нитро или циано;

L_q отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкокси, галогена, циано, амино или оксо; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8)циклоалкил, гетероарил или гетероциклил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)аминоалкила, (1-4C)гидроксиалкила, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c и R_d независимо выбран из водорода или (1-6C)алкила; и/или

Q необязательно замещен одной или несколькими группами формулы

$-L_1-L_{Q1}-W_1$,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен;

L_{Q1} отсутствует; и

W_1 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, циано, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

и где любой третичный амин или атом азота в пиридильном кольце в группе R_3 необязательно представлен в форме N-оксида;

(35a) R_3 выбран из водорода, галогена, циано или группы формулы

$-L-Y-L_q-Q$,

где:

L отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой $N(R_a)$, C(O), $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(=NR_y)N(R_b)$, $C(O)N(R_a)O$ или $N(R_a)C(O)N(R_b)$; где каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила, и R_y выбран из водорода, (1-4C)алкила или циано;

L_q отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкокси, галогена, циано, амино или оксо; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (3-8)циклоалкил или гетероциклил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)аминоалкила, (1-4C)гидроксиалкила, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c и R_d независимо выбран из водорода или (1-6C)алкила; и/или

Q необязательно замещен одной или несколькими группами формулы

$-L_1-L_{Q1}-W_1$,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен;

L_{Q1} отсутствует; и

W_1 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, циано, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

и где любой третичный амин или атом азота в пиридильном кольце в группе R_3 необязательно представлен в форме N-оксида;

(36) R_3 представляет собой группу формулы

-L-Y-L_q-Q,

где:

L отсутствует;

Y представляет собой $N(R_a)$ или $C(O)N(R_a)$;

L_q отсутствует; и

Q представляет собой (1-6C)алкил или (3-8)циклоалкил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из галогена, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c и R_d независимо выбран из водорода или (1-6C)алкила;

(37) R_3 представляет собой группу формулы

-L-Y-L_q-Q,

где:

L отсутствует;

Y представляет собой $N(R_a)$ или $C(O)N(R_a)$;

L_q отсутствует; и

Q представляет собой (1-6C)алкил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из галогена, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)OR_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$; где каждый из R_c и R_d независимо выбран из водорода или (1-6C)алкила;

(38) R_3 представляет собой группу формулы

-L-Y-L_q-Q,

где:

L отсутствует;

Y представляет собой $N(R_a)$ или $C(O)N(R_a)$;

L_q отсутствует; и

Q представляет собой (1-6C)алкил;

где Q необязательно дополнительно замещен одним или несколькими OR_c; где R_c выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(39) R_3 представляет собой группу формулы

-L-Y-L_q-Q,

где:

L отсутствует;

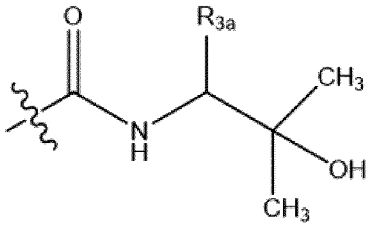
Y представляет собой $N(R_a)$ или $C(O)N(R_a)$;

L_q отсутствует; и

Q представляет собой (1-6C)алкил;

где Q необязательно дополнительно замещен одним или несколькими OH;

(40) R_3 представляет собой группу формулы



,

где R_{3a} представляет собой водород или метил;

(41) R_3 выбран из галогена или группы формулы

-L-Y-Q,

где:

L отсутствует;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $C(O)N(R_a)O$, $N(R_a)C(O)$, $S(O)_2N(R_a)$, $N(R_a)SO_2$ или $N(R_a)SO_2N(R_b)$, где каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

Q представляет собой (1-4C)алкил, гетероарил или гетероциклил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c, R_d и R_e независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или

R_c и R_d соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, ди[(1-2C)алкил]амино, амино, циано или гидрокси; и/или

Q необязательно замещен группой формулы:

$-L_1-L_{Q1}-W_1$,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$ или $N(R_f)SO_2$, где каждый из R_f и R_g независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

W_1 представляет собой водород, (1-4C)алкил, арил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, циано, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r

равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_sNR_iR_h$ (где s равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; и где любой из алкильного, алкокси-, арильного, гетероарильного, гетероциклильного или циклоалкильного фрагментов в замещающей группе, которая присутствует в W_1, необязательно дополнительно замещен одной или несколькими галогеновыми, (1-4C)алкильными, (1-4C)галогеналкильными, (1-4C)галогеналкокси-, (1-4C)алкокси-, (1-4C)алкиламино-, ди[(1-4C)алкил]амино-, амино-, циано- или гидроксигруппами;

и где любой третичный амин или атом азота в пиридильном кольце, которое присутствует в группе R_3, необязательно представлен в форме N-оксида;

(42) R_3 выбран из галогена или группы формулы

-Q,

где:

Q представляет собой гетероарил или гетероциклил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c, R_d и R_e независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или

R_c и R_d соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, ди[(1-2C)алкил]амино, амино, циано или гидрокси; и/или

Q необязательно замещен группой формулы:

$-L_1-L_{Q1}-W_1$,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$ или $N(R_f)SO_2$, где каждый из R_f и R_g независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

W_1 представляет собой водород, (1-4C)алкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, циано, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_sNR_iR_h$ (где s равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

или R_h и R_i соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4С)алкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, (1-4С)алкокси, (1-4С)алкиламино, ди[(1-4С)алкил]амино, амино, циано или гидрокси;

и где любой из алкильного, алкокси-, арильного, гетероарильного, гетероциклильного или циклоалкильного фрагментов в замещающей группе, которая присутствует в W_1, необязательно дополнительно замещен одной или несколькими галогеновыми, (1-4С)алкильными, (1-4С)галогеналкильными, (1-4С)галогеналкокси-, (1-4С)алкокси-, (1-4С)алкиламино-, ди[(1-4С)алкил]амино-, амино-, циано- или гидроксигруппами;

и где любой третичный амин или атом азота в пиридильном кольце, которое присутствует в группе R_3, необязательно представлен в форме N-оксида;

(43) R_3 представляет собой гетероциклил, который необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4С)алкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c, R_d и R_e независимо выбран из водорода, (1-4С)алкила или (3-6С)циклоалкила; или

R_c и R_d соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2С)алкила, галогена, (1-2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкокси, (1-2С)алкокси, (1-2С)алкиламино, ди[(1-2С)алкил]амино, амино, циано или гидрокси; и/или

R_3 необязательно замещен группой формулы:

$-L_1-L_{Q1}-W_1$,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3С)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2С)алкила или оксо;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$ или $N(R_f)SO_2$, где каждый из R_f и R_g независимо выбран из водорода или (1-2С)алкила; и

W_1 представляет собой водород, (1-4С)алкил, арил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4С)алкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, (1-4С)алкокси, циано, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_sNR_iR_h$ (где s равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода, (1-4С)алкила или (3-6С)циклоалкила;

или R_h и R_i соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4С)алкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, (1-4С)алкокси, (1-4С)алкиламино, ди[(1-4С)алкил]амино, амино, циано или гидрокси;

и где любой из алкильного, алкокси-, арильного, гетероарильного, гетероциклильного или циклоалкильного фрагментов в замещающей группе, которая присутствует в W_1, необязательно дополнительно замещен одной или несколькими галогеновыми, (1-4С)алкильными, (1-4С)галогеналкильными, (1-4С)галогеналкокси-, (1-4С)алкокси-, (1-4С)алкиламино-, ди[(1-4С)алкил]амино-, амино-, циано- или гидроксигруппами;

и где любой третичный амин или атом азота в пиридильном кольце, которое присутствует в группе R_3, необязательно представлен в форме N-оксида;

(44) R_3 представляет собой гетероцикл, связанный с атомом азота, выбранный из 4-7-членной гетероциклической кольцевой системы, 9-15-членной бициклической кольцевой системы или 9-15-членной спироциклической кольцевой системы;

где R_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4С)алкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c, R_d и R_e независимо выбран из водорода, (1-4С)алкила или (3-6С)циклоалкила; или

R_c и R_d соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2С)алкила, галогена, (1-2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкокси, (1-2С)алкокси, (1-2С)алкиламино, ди[(1-2С)алкил]амино, амино, циано или гидрокси; и/или

R_3 необязательно замещен группой формулы:

$-L_1-L_{Q1}-W_1$,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3С)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2С)алкила или оксо;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$ или $N(R_f)SO_2$, где каждый из R_f и R_g независимо выбран из водорода или (1-2С)алкила; и

W_1 представляет собой водород, (1-4С)алкил, арил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4С)алкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, (1-4С)алкокси, циано, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_sNR_iR_h$ (где s равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода, (1-4С)алкила или (3-

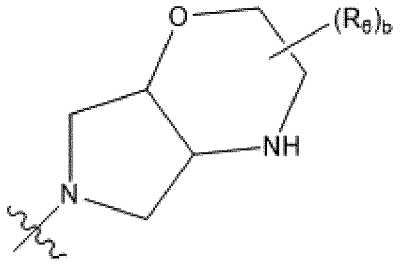
6C)циклоалкила;

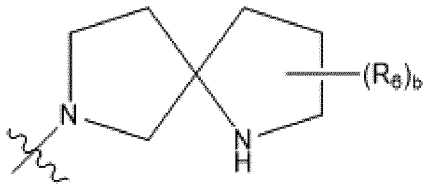
или R_h и R_i соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, ди[(1-4C)алкил]амино, амино, циано или гидрокси;

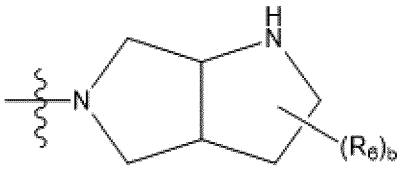
и где любой из алкильного, алкокси-, арильного, гетероарильного, гетероциклильного или циклоалкильного фрагментов в замещающей группе, которая присутствует в W_1, необязательно дополнительно замещен одной или несколькими галогеновыми, (1-4C)алкильными, (1-4C)галогеналкильными, (1-4C)галогеналкокси-, (1-4C)алкокси-, (1-4C)алкиламино-, ди[(1-4C)алкил]амино-, амино-, циано- или гидроксигруппами;

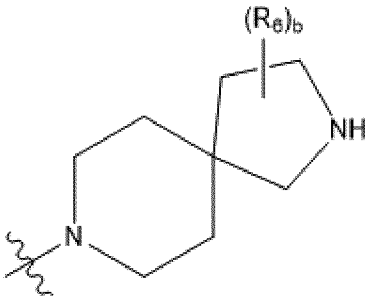
и где любой третичный амин или атом азота в пиридильном кольце, которое присутствует в группе R_3, необязательно представлен в форме N-оксида;

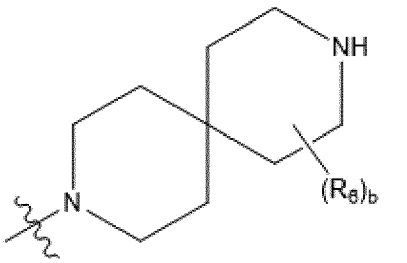
(45) R_3 представляет собой гетероциклил, выбранный из пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила, оксетанила, морфолинила, диазепанила, азетидинила, каждый из которых может быть необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами R_6; или R_3 имеет одну из следующих структур:

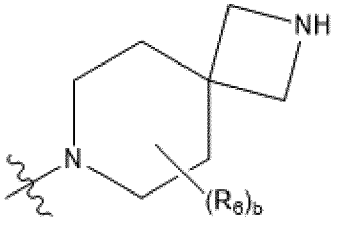


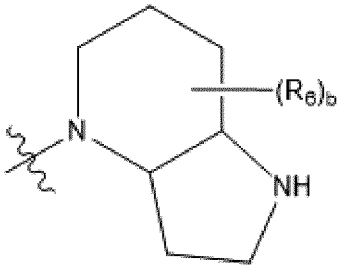
,


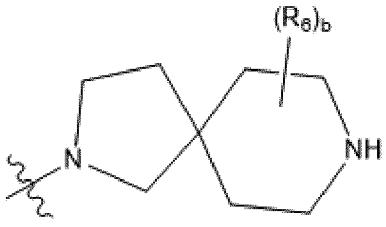
,


,


,


,


,


или


,

где b представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждая группа R_6 независимо выбрана из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$,

$C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3) или группы формулы

$-L_1-L_{Q1}-W_1$,

где каждый из R_c, R_d и R_e независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R_c и R_d соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, ди[(1-2C)алкил]амино, амино, циано или гидрокси; и

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$ или $N(R_f)SO_2$, где каждый из R_f и R_g независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

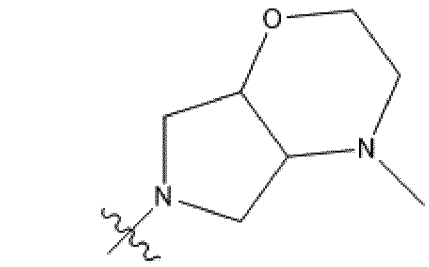
W_1 представляет собой водород, (1-4C)алкил, арил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, циано, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_sNR_iR_h$ (где s равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

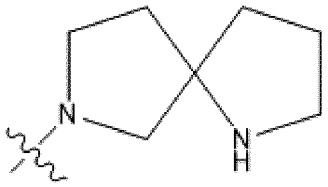
или R_h и R_i соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, ди[(1-4C)алкил]амино, амино, циано или гидрокси;

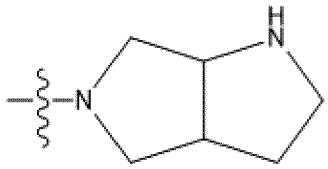
и где любой из алкильного, алкокси-, арильного, гетероарильного, гетероциклильного или циклоалкильного фрагментов в замещающей группе, которая присутствует в W_1, необязательно дополнительно замещен одной или несколькими галогеновыми, (1-4C)алкильными, (1-4C)галогеналкильными, (1-4C)галогеналкокси-, (1-4C)алкокси-, (1-4C)алкиламино-, ди[(1-4C)алкил]амино-, амино-, циано- или гидроксигруппами;

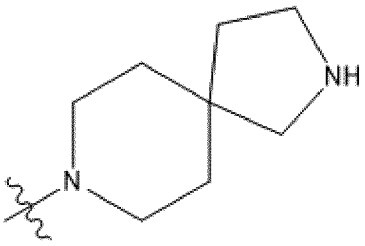
и где любой третичный амин или атом азота в пиридильном кольце, которое присутствует в группе R_3, необязательно представлен в форме N-оксида;

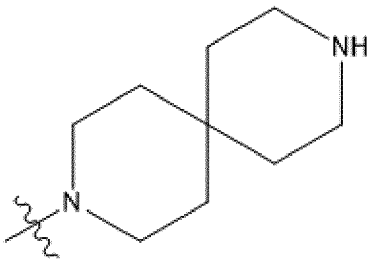
(46) R_3 представляет собой гетероциклил, выбранный из пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила, оксетанила, морфолинила, диазепанила, азетидинила или одной из следующих структур:

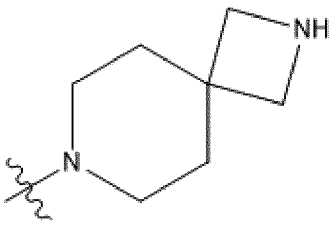


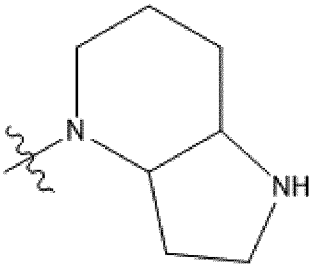
,


,


,


,


,


,


или

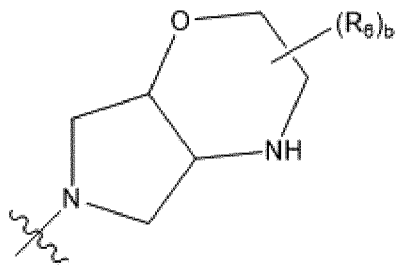
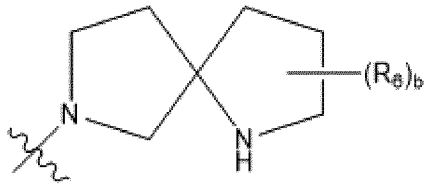
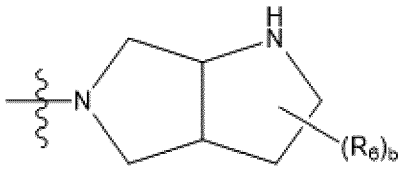

;

(47) R_3 представляет собой гетероцикл, связанный с атомом азота, выбранный из 4-7-членной гетероциклической кольцевой системы, 9-15-членной бициклической кольцевой системы или 9-15-членной спироциклической кольцевой системы;

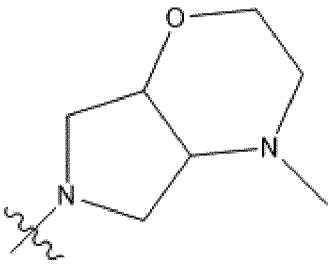
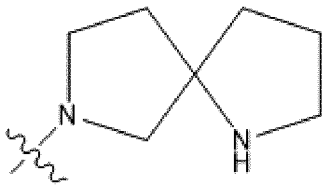
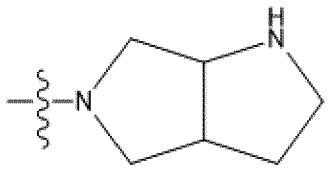
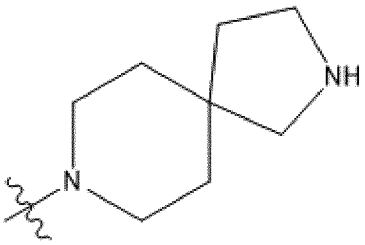
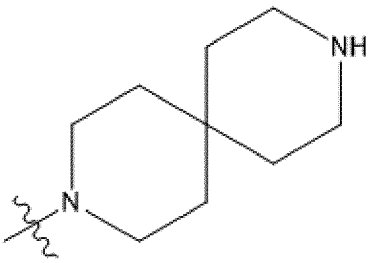
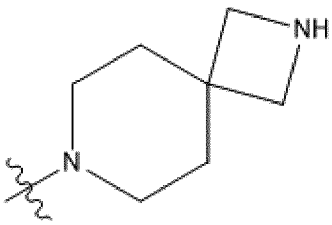
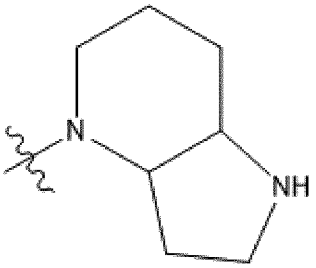
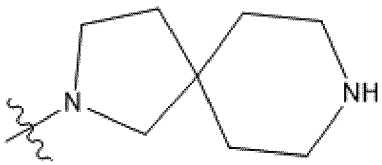
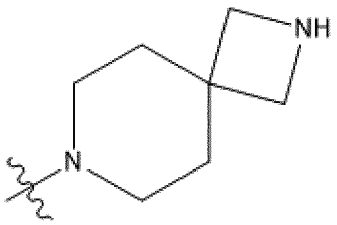
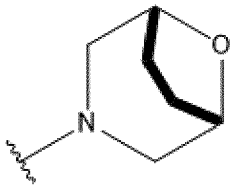
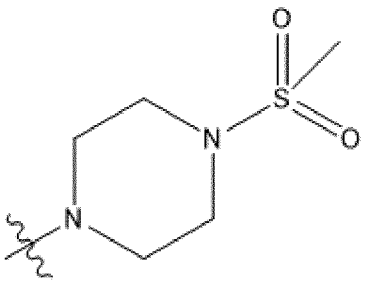
где R_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3);

где каждый из R_c, R_d и R_e независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R_c и R_d соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, ди[(1-2C)алкил]амино, амино, циано или гидрокси;

(48) R_3 представляет собой гетероциклил, выбранный из пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила, оксетанила, морфолинила, диазепанила, азетидинила, каждый из которых может быть необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами R_6; или R_3 имеет одну из следующих структур:

одной из следующих структур:


,

,

,

,

,

,

,

,


или

;

(50) A выбран из CR_4 и N,

где R_4 представляет собой водород, галоген или (1-2C)алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амино, циано, $(CH_2)_{qa}NR_{4A}R_{4B}$, $(CH_2)_{qa}OR_{4A}$, $(CH_2)_{qa}C(O)R_{c4A}$, $(CH_2)_{qa}C(O)OR_{4A}$, $(CH_2)_{qa}OC(O)R_{4A}$, $(CH_2)_{qa}C(O)N(R_{4B})R_{4A}$, $(CH_2)_{qa}N(R_{4B})C(O)R_{4A}$, $(CH_2)_{qa}S(O)_pR_{4A}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{qa}SO_2N(R_{4B})R_{4A}$ или $(CH_2)_{qa}N(R_{4B})SO_2R_{4A}$, где qa равняется 0, 1, 2 или 3, и где каждый из R_{4A} и R_{4B} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-4C)циклоалкила или (3-4C)циклоалкил(1-2C)алкила;

(51) A выбран из CR_4 и N,

где R_4 представляет собой водород, галоген или (1-2C)алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена;

(52) A выбран из CR_4 и N,

где R_4 представляет собой водород, метил или галоген;

(53) A выбран из CR_4, и R_4 представляет собой водород, метил, фтор или хлор;

(54) A представляет собой CH;

(55) A представляет собой N.

[0067] В соответствующих случаях гетероарильная или гетероциклильная группа, определенная в данном документе, представляет собой моноциклическую гетероарильную или моно-, бициклическую или мостиковую гетероциклильную группу, содержащую один, два или три гетероатома, выбранные из N, O или S.

[0068] В соответствующих случаях гетероарил представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранные из N, O или S.

[0069] В соответствующих случаях гетероциклильная группа представляет собой 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное гетероциклильное кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранные из N, O или S. В наиболее соответствующих случаях гетероциклильная группа представляет собой 5-, 6- или 7-членное кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранные из N, O или S [например, морфолинил (например, 4-морфолинил), пиридинил, пиперазинил, гомопиперазинил или пирролидинонил].

[0070] В соответствующих случаях арильная группа представляет собой фенил.

[0071] В соответствующих случаях R_0 определен в абзацах (1) или (2), указанных выше. В одном варианте осуществления R_0 представляет собой водород. В другом варианте осуществления R_0 представляет собой дейтерий.

[0072] В соответствующих случаях R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше. В более соответствующих случаях R_1 определен в любом из абзацев (13)-(17), указанных выше. В наиболее соответствующих случаях R_1 определен в абзацах (13) или (17), указанных выше.

[0073] В соответствующих случаях R_2 определен в любом из абзацев (18)-(31). В более соответствующих случаях R_2 представляет собой циано или определен в любом из абзацев (25)-(31). В наиболее соответствующих случаях R_2 определен в абзацах (25) или (31).

[0074] В соответствующих случаях R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49). В более соответствующих случаях R_3 определен в любом из абзацев (35)-(40) (например, в любом из абзацев (35)-(39)). В наиболее соответствующих случаях R_2 определен в абзацах (39) или (40).

[0075] В соответствующих случаях A определен в любом из абзацев (50)-(55). В наиболее соответствующих случаях A определен в абзацах (51), (54) или (55).

[0076] В конкретной группе соединений формулы I, указанной выше, R_1 определен в любом из абзацев (3), (4), (5), (10), (13) или (17), и каждый из R_0, R_2, R_3 и A имеет любое из определений, приведенных в данном документе.

[0077] В конкретной группе соединений формулы I, указанной выше, R_2 определен в любом из абзацев (18), (19), (20), (25), (29), (30) или (31), и каждый из R_0, R_1, R_3 и A имеет любое из определений, приведенных в данном документе.

[0078] В конкретной группе соединений формулы I, указанной выше, R_3 определен в любом из абзацев (32), (33), (34), (35), (35a), (38), (39) или (40), и каждый из R_0, R_1, R_2 и A имеет любое из определений, приведенных в данном документе.

[0079] В конкретной группе соединений формулы I, указанной выше, A определен в любом из абзацев (50), (51), (54) или (55), и каждый из R_0, R_1, R_2 и R_3 имеет любое из определений, приведенных в данном документе.

[0080] В одном варианте осуществления соединений формулы I, указанной выше:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2);

R_1 определен в абзацах (3)-(17), указанных выше;

R_2 определен в любом из абзацев (18)-(31), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55), указанных выше.

[0081] В конкретной группе соединений формулы I, указанной выше:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2);

R_1 определен в абзацах (13)-(17), указанных выше;

R_2 определен в любом из абзацев (25)-(31), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (35)-(40), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (51), (54) или (55), указанных выше.

[0082] В конкретной группе соединений формулы I, указанной выше:

R_0 определен в абзацах (1) или (2);

R_1 определен в абзаце (5), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (19), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (33), указанном выше; и

A определен в абзаце (51), указанном выше.

[0083] В конкретной группе соединений формулы I, указанной выше:

R_0 определен в абзаце (1);

R_1 определен в абзаце (10), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (20), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (34), указанном выше; и

A определен в абзаце (51), указанном выше.

[0084] В конкретной группе соединений формулы I, указанной выше:

R_0 определен в абзаце (1);

R_1 определен в абзаце (13), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (25), указанном выше;

R_3 определен в абзацах (35) или (35a), указанных выше; и

A определен в абзаце (53), указанном выше.

[0085] В конкретной группе соединений формулы I, указанной выше:

R_0 определен в абзаце (1);

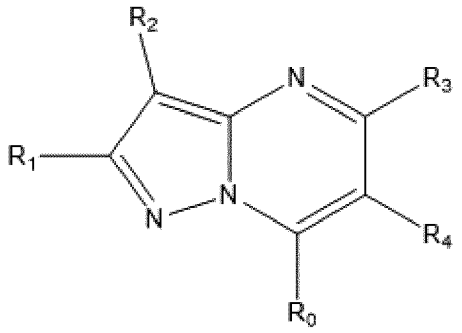
R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (29), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (38), указанном выше; и

A определен в абзаце (54), указанном выше.

[0086] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурой формулы Ib [подопределение формулы (I)], показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемые соль, гидрат и/или сольват:



Ib,

где каждый из R_0, R_1, R_2 и R_3 определен в данном документе ранее, и R_4 представляет собой водород, метил, фтор или хлор.

[0087] В одном варианте осуществления соединений формулы Ib:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2);

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_2 определен в любом из абзацев (18)-(31), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(40), указанных выше; и

R_4 представляет собой водород, метил, фтор или хлор.

[0088] В одном варианте осуществления соединений формулы Ib:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2);

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_2 определен в любом из абзацев (18)-(31), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49), указанных выше; и

R_4 представляет собой водород, метил, фтор или хлор.

[0089] В другом варианте осуществления соединений формулы Ib:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (13), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (25), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (35), указанном выше; и

R_4 представляет собой водород.

[0090] В другом варианте осуществления соединений формулы Ib:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше;

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше; и

R_4 представляет собой водород.

[0091] В другом варианте осуществления соединений формулы Ib:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

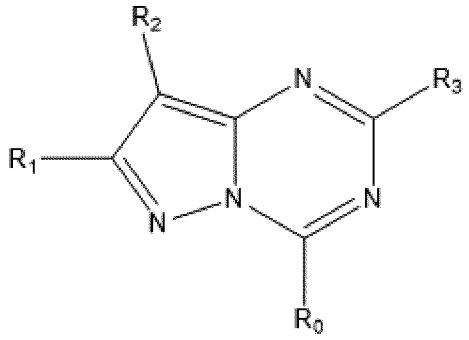
R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (40), указанном выше; и

R_4 представляет собой водород.

[0092] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурой формулы Ic [подопределение формулы (I)], показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемые соль, гидрат и/или сольват:



Ic,

где каждый из R_0, R_1, R_2 и R_3 определен в данном документе ранее.

[0093] В одном варианте осуществления соединений формулы Ic:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2);

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_2 определен в любом из абзацев (18)-(31), указанных выше; и

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(40), указанных выше.

[0094] В другом варианте осуществления соединений формулы Ic:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2);

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_2 определен в любом из абзацев (18)-(31), указанных выше; и

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49), указанных выше.

[0095] В другом варианте осуществления соединений формулы Ic:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (13), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (25), указанном выше; и

R_3 определен в абзаце (35), указанном выше.

[0096] В другом варианте осуществления соединений формулы Ic:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше; и

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше.

[0097] В другом варианте осуществления соединений формулы Ic:

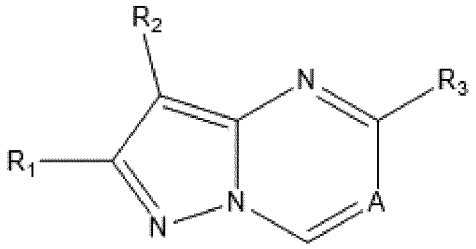
R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (30), указанном выше; и

R_3 определен в абзаце (40), указанном выше.

[0098] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурой формулы Id [подопределение формулы (I)], показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемые соль, гидрат и/или сольват:



Id,

где каждый из A, R_1, R_2 и R_3 определен в данном документе ранее.

[0099] В одном варианте осуществления соединений формулы Id:

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_2 определен в любом из абзацев (18)-(31), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(40), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55), указанных выше.

[00100] В одном варианте осуществления соединений формулы Id:

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_2 определен в любом из абзацев (18)-(31), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55), указанных выше.

[00101] В другом варианте осуществления соединений формулы Id:

R_1 определен в абзаце (13), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (25), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (35), указанном выше; и

A определен в абзаце (51), указанном выше.

[00102] В другом варианте осуществления соединений формулы Id:

R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше; и

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше; и

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше.

[00103] В другом варианте осуществления соединений формулы Id:

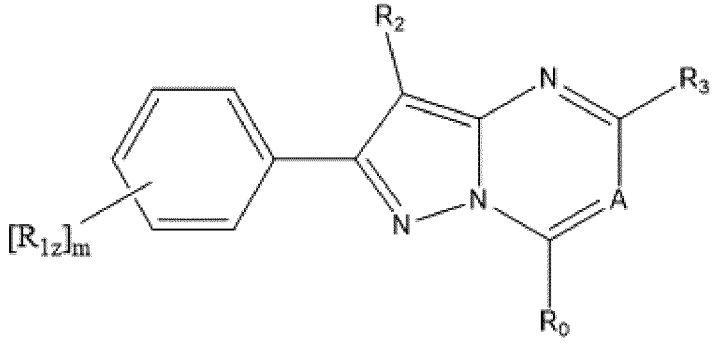
R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше; и

R_3 определен в абзаце (40), указанном выше; и

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше.

[00104] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурой формулы Ie [подопределение формулы (I)], показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемые соль, гидрат и/или сольват:



Ie,

где каждый из A, R_0, R_2, R_3 и R_{1z} определен в данном документе ранее, и m равняется 0, 1 или 2.

[00105] В одном варианте осуществления соединений формулы Ie:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_{1z} определен в любом из абзацев (3)-(10), указанных выше;

m равняется 0, 1 или 2;

R_2 определен в любом из абзацев (18)-(31), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(40), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55), указанных выше.

[00106] В одном варианте осуществления соединений формулы Ie:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_{1z} определен в любом из абзацев (3)-(10), указанных выше;

m равняется 0, 1 или 2;

R_2 определен в любом из абзацев (18)-(31), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (31)-(49), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55), указанных выше.

[00107] В другом варианте осуществления соединений формулы Ie:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой галоген или циано;

m равняется 0 или 1;

R_2 определен в абзаце (25), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (35), указанном выше; и

A определен в абзаце (51), указанном выше.

[00108] В другом варианте осуществления соединений формулы Ie:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой циано;

m равняется 1;

R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше;

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше; и

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше.

[00109] В другом варианте осуществления соединений формулы Ie:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой циано;

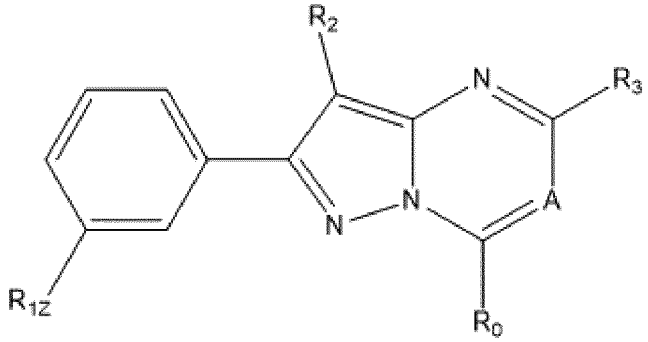
m равняется 1;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (40), указанном выше; и

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше.

[00110] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурой формулы If [подопределение формулы (I)], показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемые соль, гидрат и/или сольват:



If,

где каждый из A, R_0, R_2, R_3 и R_{1z} определен в данном документе ранее.

[00111] В одном варианте осуществления соединений формулы If:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_{1z} определен в любом из абзацев (3)-(10), указанных выше;

R_2 определен в любом из абзацев (18)-(31), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(40), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55), указанных выше.

[00112] В одном варианте осуществления соединений формулы If:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_{1z} определен в любом из абзацев (3)-(10), указанных выше;

R_2 определен в любом из абзацев (18)-(31), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55), указанных выше.

[00113] В другом варианте осуществления соединений формулы If:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой галоген или циано;

R_2 определен в абзаце (25), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (35), указанном выше; и

A определен в абзаце (51).

[00114] В другом варианте осуществления соединений формулы If:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой циано;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше;

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше; и

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше.

[00115] В другом варианте осуществления соединений формулы If:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

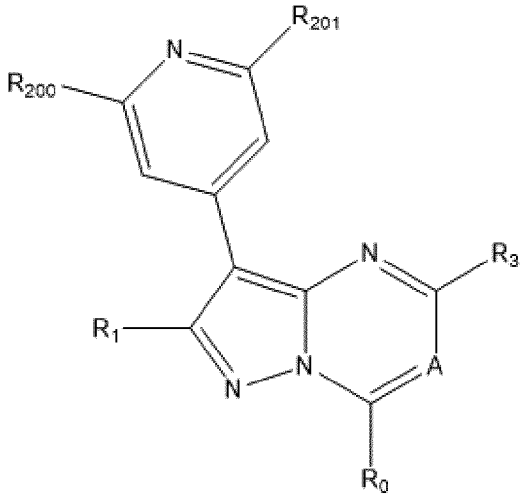
R_{1z} представляет собой циано;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (40), указанном выше; и

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше.

[00116] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурой формулы Ig [подопределение формулы (I)], показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемые соль, гидрат и/или сольват:



Ig,

где каждый из A, R_0, R_1 и R_3 определен в данном документе ранее; и каждый из R_{200} и R_{201} независимо выбран из водорода, метила, гидроксиметила, галогена, трифторметила, дифторметила, метокси или ацетила. В соответствующих случаях каждый из R_{200} и R_{201} независимо выбран из водорода, метила или галогена.

[00117] В одном варианте осуществления соединений формулы Ig:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49), указанных выше;

A определен в любом из абзацев (50)-(55); и

каждый из R_{200} и R_{201} независимо выбран из водорода, метила, гидроксиметила или

галогена.

[00118] В одном варианте осуществления соединений формулы Ig:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(40), указанных выше;

A определен в любом из абзацев (50)-(55); и

каждый из R_{200} и R_{201} независимо выбран из водорода, метила, гидроксиметила или галогена.

[00119] В другом варианте осуществления соединений формулы Ig:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (13), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (25), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (35), указанном выше;

A определен в абзаце (51); и

каждый из R_{200} и R_{201} независимо выбран из метила или хлора.

[00120] В другом варианте осуществления соединений формулы Ig:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше;

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше;

A определен в абзацах (54) или (55); и

R_{200} представляет собой метил, и R_{201} представляет собой хлор или метил.

[00121] В другом варианте осуществления соединений формулы Ig:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

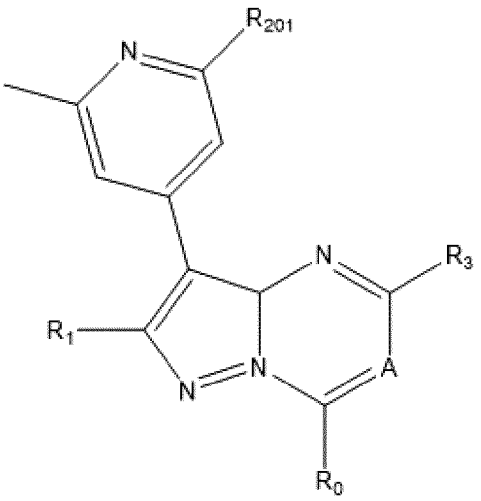
R_2 определен в абзаце (31), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (40), указанном выше;

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше; и

R_{200} представляет собой метил, и R_{201} представляет собой хлор или метил.

[00122] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурой формулы Ig2 [подопределение формулы (I)], показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемые соль, гидрат и/или сольват:



Ig2,

где каждый из A, R_0, R_1 и R_3 определен в данном документе ранее, и R_{201} выбран из водорода, метила, галогена, трифторметила, дифторметила, метокси или ацетила.

[00123] В одном варианте осуществления соединений формулы Ig2:

[00124] В одном варианте осуществления соединений формулы Ig2:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(40), указанных выше;

A определен в любом из абзацев (50)-(55); и

R_{201} выбран из водорода, метила или галогена.

[00125] В одном варианте осуществления соединений формулы Ig2:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49), указанных выше;

A определен в любом из абзацев (50)-(55), указанных выше; и

R_{201} выбран из метила, метокси или галогена.

[00126] В другом варианте осуществления соединений формулы Ig2:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (13), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (35), указанном выше;

A определен в абзаце (51), указанном выше; и

R_{201} выбран из метила или галогена.

[00127] В другом варианте осуществления соединений формулы Ig2:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше;

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше;

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше; и

R_{201} выбран из метила или хлора.

[00128] В другом варианте осуществления соединений формулы Ig2:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

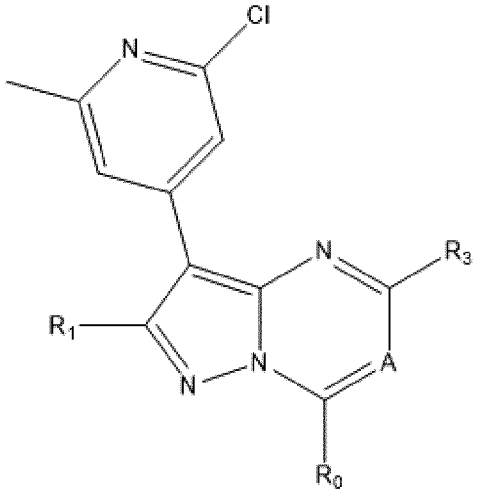
R_2 определен в абзаце (31), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (40), указанном выше;

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше; и

R_{201} выбран из метила или хлора.

[00129] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурой формулы Ih [подопределение формулы (I)], показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемые соль, гидрат и/или сольват:



Ih,

где каждый из A, R_0, R_1 и R_3 определен в данном документе ранее.

[00130] В одном варианте осуществления соединений формулы Ih:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(40), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55).

[00131] В одном варианте осуществления соединений формулы Ih:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55).

[00132] В другом варианте осуществления соединений формулы Ih:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (13), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (25), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (35), указанном выше; и

A определен в абзаце (51).

[00133] В другом варианте осуществления соединений формулы Ih:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше;

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше; и

A определен в абзацах (54) или (55).

[00134] В другом варианте осуществления соединений формулы Ih:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

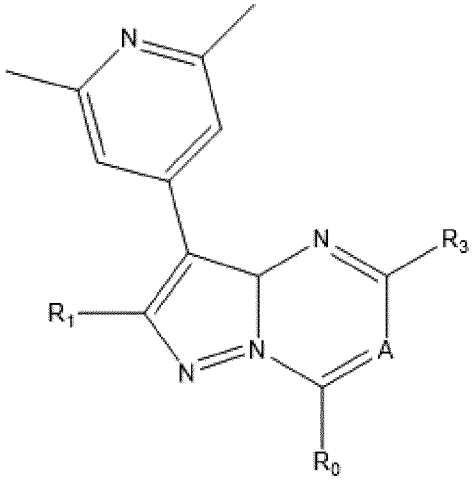
R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (30), указанном выше;

R_3 определен в абзацах (39) или (40), указанных выше; и

A определен в абзацах (52) или (53).

[00135] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурой формулы Ih [подопределение формулы (I)], показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемые соль, гидрат и/или сольват:



Ih2,

где каждый из A, R_0, R_1 и R_3 определен в данном документе ранее.

[00136] В одном варианте осуществления соединений формулы Ih2:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(40), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55), указанных выше.

[00137] В одном варианте осуществления соединений формулы Ih2:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_1 определен в любом из абзацев (3)-(17), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55).

[00138] В другом варианте осуществления соединений формулы Ih2:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (13), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (35), указанном выше; и

A определен в абзаце (51), указанном выше.

[00139] В другом варианте осуществления соединений формулы Ih2:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в любом из абзацев (14)-(17), указанных выше;

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше; и

A определен в абзацах (52) или (53), указанных выше.

[00140] В другом варианте осуществления соединений формулы Ih2:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше; и

A определен в абзацах (52) или (53), указанных выше.

[00141] В другом варианте осуществления соединений формулы Ih2:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

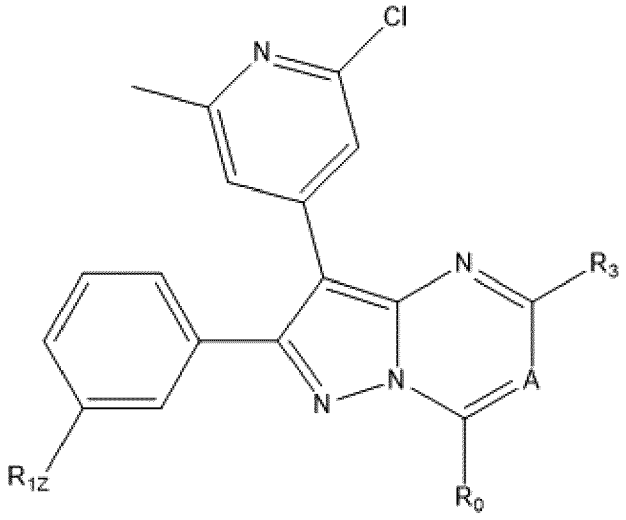
R_1 определен в абзаце (17), указанном выше;

R_2 определен в абзаце (31), указанном выше;

R_3 определен в абзаце (40), указанном выше; и

A определен в абзацах (52) или (53).

[00142] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурой формулы Ii [подопределение формулы (I)], показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемые соль, гидрат и/или сольват:



Ii,

где каждый из A, R_0, R_3 и R_{1z} определен в данном документе ранее.

[00143] В одном варианте осуществления соединений формулы Ii:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_{1z} определен в любом из абзацев (3)-(10), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55).

[00144] В одном варианте осуществления соединений формулы Ii:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_{1z} определен в любом из абзацев (3)-(10), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(40), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55).

[00145] В другом варианте осуществления соединений формулы Ii:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой галоген или циано;

R_3 определен в абзаце (35), указанном выше; и

A определен в абзаце (51), указанном выше.

[00146] В другом варианте осуществления соединений формулы Ii:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой циано;

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше; и

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше.

[00147] В другом варианте осуществления соединений формулы Ii:

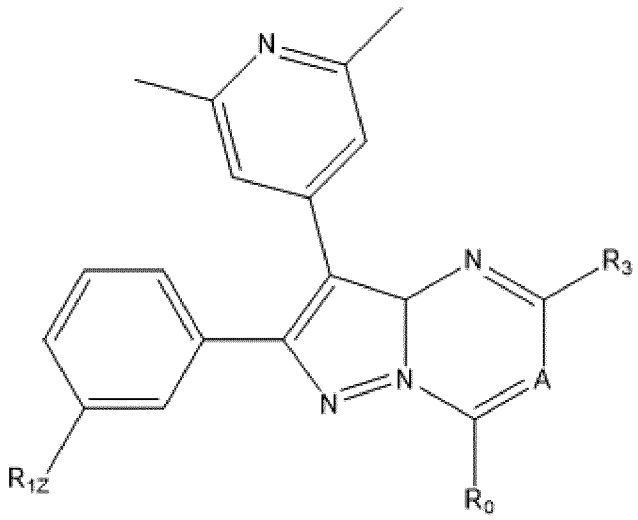
R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой циано;

R_3 определен в абзаце (40), указанном выше;

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше.

[00148] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурой формулы Ii2 [подопределение формулы (I)], показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемые соль, гидрат и/или сольват:



Ii2,

где каждый из A, R_0, R_3 и R_{1z} определен в данном документе ранее.

[00149] В одном варианте осуществления соединений формулы Ii2:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_{1z} определен в любом из абзацев (3)-(10), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(40), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55).

[00150] В одном варианте осуществления соединений формулы Ii2:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_{1z} определен в любом из абзацев (3)-(10), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49), указанных выше; и

A определен в любом из абзацев (50)-(55).

[00151] В другом варианте осуществления соединений формулы Ii2:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой галоген или циано;

R_3 определен в абзаце (35), указанном выше; и

A определен в абзаце (51), указанном выше.

[00152] В другом варианте осуществления соединений формулы Ii2:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой циано;

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше; и

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше.

[00153] В другом варианте осуществления соединений формулы Ii2:

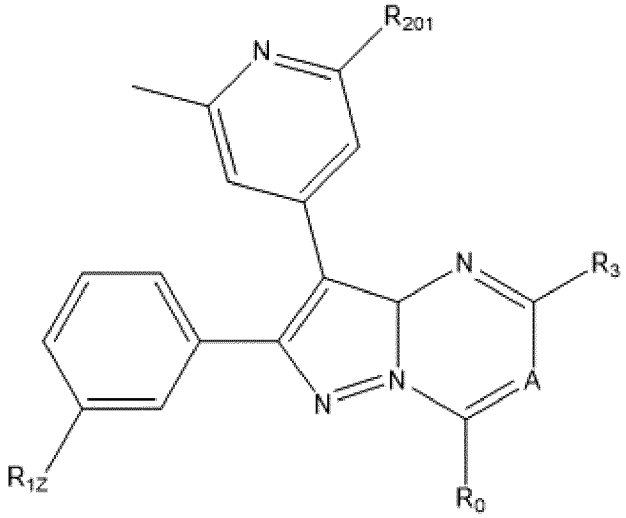
R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой циано;

R_3 определен в абзаце (40), указанном выше; и

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше.

[00154] В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурой формулы Ii3 [подопределение формулы (I)], показанной ниже, или представляют собой ее фармацевтически приемлемые соль, гидрат и/или сольват:



Ii3,

где каждый из A, R_0, R_3 и R_{1z} определен в данном документе ранее, и R_{201} выбран из водорода, метила, гидроксиметила, галогена, трифторметила, дифторметила, метокси или ацетила.

[00155] В одном варианте осуществления соединений формулы Ii2:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_{1z} определен в любом из абзацев (3)-(10), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(40), указанных выше;

A определен в любом из абзацев (50)-(55), указанных выше; и

R_{201} выбран из метила, гидроксиметила, галогена, трифторметила, дифторметила, метокси или ацетила.

[00156] В одном варианте осуществления соединений формулы Ii3:

R_0 определен в абзаце (1) либо (2), указанном выше;

R_{1z} определен в любом из абзацев (3)-(10), указанных выше;

R_3 определен в любом из абзацев (32)-(49), указанных выше;

A определен в любом из абзацев (50)-(55), указанных выше; и

R_{201} выбран из метила, гидроксиметила, галогена, трифторметила, дифторметила, метокси или ацетила.

[00157] В другом варианте осуществления соединений формулы Ii3:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой галоген или циано;

R_3 определен в абзаце (35), указанном выше;

A определен в абзаце (50), указанном выше; и

R_{201} выбран из метила, гидроксиметила, галогена или метокси.

[00158] В другом варианте осуществления соединений формулы Ii3:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой циано;

R_3 определен в абзацах (38), (39) или (40), указанных выше;

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше; и

R_{201} выбран из метила или хлора.

[00159] В другом варианте осуществления соединений формулы Ii3:

R_0 определен в абзаце (1), указанном выше;

R_{1z} представляет собой циано;

R_3 определен в абзаце (40), указанном выше;

A определен в абзацах (54) или (55), указанных выше; и

R_{201} выбран из метила или хлора.

[00160] Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любое из соединений, описанных в разделе "Примеры" настоящей заявки, или их фармацевтически приемлемые соль или сольват и, в частности, любое из следующих:

3-[5-амино-3-(4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-(5-амино-3-пиридазин-4-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрил;

3-[5-амино-3-(2-этилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

(3S)-4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолин-3-карбоновую кислоту;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-этил-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидрокси-3-метилбутил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксициклобутил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-метилсульфонил-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(5-оксопирролидин-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(хинуклидин-3-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксициклобутил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-морфолиноэтиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[2-[2-(диметиламино)этил]морфолин-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R,2S)-2-гидроксициклобутил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4H-1,2,4-триазол-3-илметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

(2R)-4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолин-2-карбоновую кислоту;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1-имино-1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1,1-диоксотиан-4-ил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]ацетамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[2-(диметиламино)-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1H-имидазол-2-илметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]азетидин-2-карбоновую кислоту;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]азетидин-3-карбоновую кислоту;

(3R)-1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пирролидин-3-карбоновую кислоту;

4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-сульфонамид;

3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(2R)-2-гидроксипропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(2S)-2-гидроксипропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-(*трет*-бутиламино)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-гидроксициклопропил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4-пиперидиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-морфолин-3-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3R)-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-3-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-пирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[рац-(4aS,7aS)-3,4,4a,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-рац-(4aS,7aS)-6-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-морфолин-3-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3S)-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-пирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-3-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидрокси-1-

бицикло[1.1.1]пентанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-*трет*-бутил-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(оксетан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

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

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(2-амино-2-метилпропил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1-гидроксициклопропил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1-гидроксициклобутил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(2R)-2-гидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-метилсульфонилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2,3-дигидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-гидроксициклобутил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-N-(1-циано-2-метокси-1-метилэтил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(4-аминонорборнан-1-ил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-

цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(3-амино-3-метилбутил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(3-амино-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-N-[3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[цис-(3S,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-(3S,4R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат;

N-(2-амино-1,1-диметилэтил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-*N*-[2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-2-метилпропил]карбамат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3S)-3-пиперидил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[транс-(3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-транс-(3S,4S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-гидроксипирролидин-3-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-

а]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3R)-3-пиперидил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-метилпирролидин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-3-метилпирролидин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-[(1-амино-3,3-дифторциклобутил)метил]-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-N-[1-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]-3,3-дифторциклобутил]карбамат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-2-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(пиперазин-1-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]пиперазин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]пирролидин-1-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновую кислоту;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2-этилпиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2-этил-5-метилпиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-4-

пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2-этил-4-метилпиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-пиримидин-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-циано-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]метансульфонамид;

(*2S*)-2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пропановую кислоту;

формиат 3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-гидроксиэтиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(морфолинометил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-(аминометил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-(2-метокси-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(диметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4-пиперидилокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-3-пиперидил]окси]пиразоло[1,5-

а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3R)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3S)-пирролидин-3-ил]оксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3S)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипирролидин-1-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-3-пиперидил]окси]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3S)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилат;

3-[5-амино-3-(6-амино-5-метил-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(2-метокси-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбонитрил;

3-[5-амино-3-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(1-метилпиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(2,6-диметил-1-оксидопиридин-1-иум-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(2-амино-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид;

N-[4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метил-2-пиридил]ацетамид;

3-[5-амино-3-(5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбоновую кислоту;

3-[5-амино-3-[2-(диметиламино)-6-метил-4-пиридил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевину;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)мочевину;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-(1-этил-4-пиперидил)мочевину;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-[(3S)-пирролидин-3-ил]мочевину;

1-(2-аминоэтил)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевину;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-[(3R)-пирролидин-3-ил]мочевину;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-цианогуанидин;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-[3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(4H-1,2,4-триазол-3-илметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(1-имино-1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

5-(бензиламино)-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

N-бензил-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(2-фурил)-5-[(3-метил-2-пиридил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

трет-бутил-(2S)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат;

трет-бутил-(2R)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат;

5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

трет-бутил-(2S)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-(2R)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат;

2-(2-фурил)-5-[4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[4-(2-пиридилметил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-[(1-бензил-4-пиперидил)метиламино]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

трет-бутил-(2R)-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат;

трет-бутил-(2S)-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат;

5-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этиламино]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[(3-метил-2-пиридил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид;

5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид;

5-[3-(диметиламино)азетидин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид;

трет-бутил-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат;

2-(2-фурил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[[(2S)-морфолин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[[(2R)-морфолин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

N-бензил-3-бром-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид;

5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбальдегид;

N-бензил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

5-амино-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

3-бром-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(2-фурил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[4-[(2,4,6-трифторфенил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[4-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

N-бензил-2-(2-фурил)-3-(1-метилпиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

N-бензил-2-(2-фурил)-3-(2-метилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

метил-(Е)-3-[5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]проп-2-еноат;

(Е)-3-[5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]проп-2-еновую кислоту;

2-(2-фурил)-5-(4-фенилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-(3-гидроксипропиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-(2-гидроксиэтиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

гидрохлорид 2-(2-фурил)-5-(3-пиперидилметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

5-(бензиламино)-2-оксазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-(бензиламино)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(3-цианофенил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(3-фторфенил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-оксазол-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-(бензиламино)-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-(бензиламино)-2-(5-метил-2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]-2-оксазол-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

N-бензил-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(3-фторфенил)-N-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(3-фторфенил)-N-(2-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

N-(1Н-бензимидазол-2-илметил)-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(3-фторфенил)-N-(2-изоиндолин-2-илэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

N-бензил-3-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

3-бром-5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин;

N-бензил-3-бром-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

5-(бензиламино)-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

3-бром-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

5-амино-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-N-(тиазол-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

[5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метанол;

5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту;

N-бензил-2-(2-фурил)-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(2-фурил)-3-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(2-фурил)-5-[[(2R)-пирролидин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

гидрохлорид 2-(2-фурил)-5-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

трет-бутил-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат;

N-бензил-7-(2-фурил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-2-амин;

N-бензил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(3-цианофенил)-5-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

N-*трет*-бутил-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамидин;

3-(2-амино-6-метил-4-пиридил)-N-*трет*-бутил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-5-(сульфамоиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-гидрокси-2-метилпропанамид;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2,2-диметилпропанамид;

N-(3-амино-3-метилбутил)-2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид.

[00161] Дополнительные соединения по настоящему изобретению или их фармацевтические соли включают:

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-[2-метил-6-(трифторметил)-4-пиридил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-N-(1-циано-1-метилэтил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2-циано-3-изопропилгуанидин;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидроксициклобутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(2-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-1,1,2-триметилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1-метил-2-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-1,2-диметилаллил]-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(2-ацетамидо-2-метилпропил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(3-амино-3-метилбутил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-метил-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-циано-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2-оксооксазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(2-метил-5-оксопирролидин-2-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[1-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3-метил-6-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-циано-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)гуанидин;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[рац-(2R)-2-гидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(3S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-метил-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метокси-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(3R)-3-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-гидрокси-3-метилбутанамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидрокси-3-метилбутил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]гуанидин;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамидин;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(5-оксопирролидин-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-[(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-гидрокси-3-метилбутанамид;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]ацетамид;

[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевину;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(2S)-2-гидроксипропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S,3S)-3-аминоциклопентил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

м-{4-[({[(3S)-5-оксо-3-пирролидинил]метил}амино)карбонил]-7-(2,6-диметил-4-пиридил)-1,5,9-триазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-8-ил}бензонитрил;

3-[5-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-(2-циано-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-гидрокси-2-метилпропанамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[рац-(3S)-3-пиперидил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(2-оксо-4-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(5-оксопирролидин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3R)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

м-[7-(2,6-диметил-4-пиридил)-4-({[(5-оксо-3-пирролидинил)метил]амино}карбонил)-1,5,9-триазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-8-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R,2S)-2-гидроксициклобутил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

м-{4-[({[(3R)-5-оксо-3-пирролидинил]метил}амино)карбонил]-7-(2,6-диметил-4-пиридил)-1,5,9-триазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-8-ил}бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксиазетидин-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1-имино-1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-[(1-ацетил-4-пиперидил)амино]-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(5-оксоморфолин-2-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

1-(2-амино-2-метилпропил)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевину.

[00162] Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любое из соединений, описанных в разделе "Примеры" настоящей заявки, или их фармацевтически приемлемые соль или сольват и, в частности, любое из следующих:

3-[5-амино-3-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-(5-амино-3-пиридазин-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)бензонитрил;

3-[5-амино-3-(2-этилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

(3S)-4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолин-3-карбоновую кислоту;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-этил-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидрокси-3-метилбутил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксициклобутил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-метилсульфонил-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]-2,2-диметилпропановую кислоту;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(5-оксопирролидин-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(хинуклидин-3-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксициклобутил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-морфолиноэтиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[2-[2-(диметиламино)этил]морфолин-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R,2S)-2-гидроксициклобутил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4H-1,2,4-триазол-3-илметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

(2R)-4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолин-2-карбоновую кислоту;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1-имино-1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1,1-диоксотиан-4-ил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]ацетамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[2-(диметиламино)-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1H-имидазол-2-илметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]азетидин-2-карбоновую кислоту;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]азетидин-3-карбоновую кислоту;

(3R)-1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пирролидин-3-карбоновую кислоту;

4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-сульфонамид;

3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(2R)-2-гидроксипропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(2S)-2-гидроксипропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-(*трет*-бутиламино)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-гидроксициклопропил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4-пиперидиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-морфолин-3-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3R)-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-3-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-пирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[рац-(4aS,7aS)-3,4,4a,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-рац-(4aS,7aS)-6-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-морфолин-3-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3S)-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-пирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-3-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-

а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-*трет*-бутил-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(оксетан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

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

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(2-амино-2-метилпропил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1-гидроксициклопропил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1-гидроксициклобутил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(2R)-2-гидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-метилсульфонилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2,3-дигидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-

гидроксициклобутил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-N-(1-циано-2-метокси-1-метилэтил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(4-аминонорборнан-1-ил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(3-амино-3-метилбутил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(3-амино-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-N-[3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[цис-(3S,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-(3S,4R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат;

N-(2-амино-1,1-диметилэтил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-*N*-[2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-2-метилпропил]карбамат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3S)-3-пиперидил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[транс-(3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-транс-(3S,4S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-4-гидроксипирролидин-1-

карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-гидроксипирролидин-3-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3R)-3-пиперидил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-метилпирролидин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-3-метилпирролидин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-[(1-амино-3,3-дифторциклобутил)метил]-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-N-[1-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]-3,3-дифторциклобутил]карбамат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-2-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(пиперазин-1-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]пиперазин-1-карбоксилат;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

трет-бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]пирролидин-1-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновую кислоту;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2-этилпиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-

метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2-этил-5-метилпиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2-этил-4-метилпиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-пиримидин-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-циано-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]метансульфонамид;

(*2S*)-2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пропановую кислоту;

формиат 3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-гидроксиэтиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(морфолинометил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-(аминометил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-(2-метокси-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(диметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-

ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4-пиперидилокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-3-пиперидил]окси]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3R)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3S)-пирролидин-3-ил]оксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3S)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипирролидин-1-карбоксилат;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-3-пиперидил]окси]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

трет-бутил-(3S)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилат;

3-[5-амино-3-(6-амино-5-метил-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(2-метокси-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбонитрил;

3-[5-амино-3-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(1-метилпиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(2,6-диметил-1-оксидопиридин-1-иум-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-амино-3-(2-амино-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид;

N-[4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метил-2-пиридил]ацетамид;

3-[5-амино-3-(5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбоновую кислоту;

3-[5-амино-3-[2-(диметиламино)-6-метил-4-пиридил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевину;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)мочевину;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-(1-этил-4-пиперидил)мочевину;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-[(3S)-пирролидин-3-ил]мочевину;

1-(2-аминоэтил)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевину;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-[(3R)-пирролидин-3-ил]мочевину;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-цианогуанидин;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-[3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(4H-1,2,4-триазол-3-илметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(1-имино-1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

5-(бензиламино)-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

N-бензил-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(2-фурил)-5-[(3-метил-2-пиридил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

трет-бутил-(2S)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат;

трет-бутил-(2R)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат;

5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

трет-бутил-(2S)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-(2R)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат;

2-(2-фурил)-5-[4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[4-(2-пиридилметил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-[(1-бензил-4-пиперидил)метиламино]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

трет-бутил-(2R)-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат;

трет-бутил-(2S)-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат;

5-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этиламино]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[(3-метил-2-пиридил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид;

5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид;

5-[3-(диметиламино)азетидин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид;

трет-бутил-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат;

2-(2-фурил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[[(2S)-морфолин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[[(2R)-морфолин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

N-бензил-3-бром-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид;

5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбальдегид;

N-бензил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

5-амино-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

3-бром-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(2-фурил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[4-[(2,4,6-трифторфенил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[4-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

N-бензил-2-(2-фурил)-3-(1-метилпиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

N-бензил-2-(2-фурил)-3-(2-метилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

метил-(Е)-3-[5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]проп-2-еноат;

(Е)-3-[5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]проп-2-еновую кислоту;

2-(2-фурил)-5-(4-фенилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-(3-гидроксипропиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-(2-гидроксиэтиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

гидрохлорид 2-(2-фурил)-5-(3-пиперидилметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

5-(бензиламино)-2-оксазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-(бензиламино)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(3-цианофенил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(3-фторфенил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-оксазол-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-(бензиламино)-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-(бензиламино)-2-(5-метил-2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]-2-оксазол-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

N-бензил-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(3-фторфенил)-N-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(3-фторфенил)-N-(2-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

N-(1Н-бензимидазол-2-илметил)-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(3-фторфенил)-N-(2-изоиндолин-2-илэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

N-бензил-3-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

3-бром-5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин;

N-бензил-3-бром-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

5-(бензиламино)-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

3-бром-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

5-амино-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-N-(тиазол-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

[5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метанол;

5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту;

N-бензил-2-(2-фурил)-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(2-фурил)-3-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

2-(2-фурил)-5-[[(2R)-пирролидин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(2-фурил)-5-[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

гидрохлорид 2-(2-фурил)-5-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

трет-бутил-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат;

N-бензил-7-(2-фурил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-2-амин;

N-бензил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

2-(3-цианофенил)-5-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин;

N-*трет*-бутил-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамидин;

3-(2-амино-6-метил-4-пиридил)-N-*трет*-бутил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-5-(сульфамоиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-гидрокси-2-метилпропанамид;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-

ил]-2,2-диметилпропанамид;

N-(3-амино-3-метилбутил)-2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-[2-метил-6-(трифторметил)-4-пиридил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-N-(1-циано-1-метилэтил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-циано-3-изопропилгуанидин;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидроксициклобутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(2-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-1,1,2-триметилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1-метил-2-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-1,2-диметилаллил]-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(2-ацетамидо-2-метилпропил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(3-амино-3-метилбутил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-метил-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-циано-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(4-гидрокси-4-

метилциклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2-оксооксазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(2-метил-5-оксопирролидин-2-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[1-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3-метил-6-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-циано-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)гуанидин;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[рац-(2R)-2-гидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(3S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-метил-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метокси-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(3R)-3-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-гидрокси-3-метилбутанамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[1-(2-гидроксиэтил)-4-

пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидрокси-3-метилбутил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]гуанидин;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамидин;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(5-оксопирролидин-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-[(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-гидрокси-3-метилбутанамид;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]ацетамид;

[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевину;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(2S)-2-гидроксипропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S,3S)-3-аминоциклопентил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

м-{4-[({[(3S)-5-оксо-3-пирролидинил]метил}амино)карбонил]-7-(2,6-диметил-4-пиридил)-1,5,9-триазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-8-ил}бензонитрил;

3-[5-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-(2-циано-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-гидрокси-2-метилпропанамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[рац-(3S)-3-

пиперидил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(2-оксо-4-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(5-оксопирролидин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3R)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

м-[7-(2,6-диметил-4-пиридил)-4-({[(5-оксо-3-пирролидинил)метил]амино}карбонил)-1,5,9-триазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-8-ил]бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R,2S)-2-гидроксициклобутил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

м-{4-[({[(3R)-5-оксо-3-пирролидинил]метил}амино)карбонил]-7-(2,6-диметил-4-пиридил)-1,5,9-триазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-8-ил}бензонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксиазетидин-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбонитрил;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1-имино-1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[5-[(1-ацетил-4-пиперидил)амино]-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(5-оксоморфолин-2-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

1-(2-амино-2-метилпропил)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевину;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-(2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[[(2R)-5-оксопирролидин-2-ил]метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4R)-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4S)-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(6-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[[(2S)-5-оксопирролидин-2-ил]метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-тиазол-5-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[5-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(4-пиперидил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(4-циано-4-пиперидил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

N-(4-карбамоил-4-пиперидил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-(пиперазин-1-илметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-3-[2-(гидроксиметил)-6-метил-4-пиридил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-(3-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-[[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил;

(2S)-N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамид;

N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамид и

4-циано-N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид.

[00163] Различные функциональные группы и заместители, входящие в состав соединений формулы (I), обычно выбирают таким образом, чтобы молекулярная масса соединения формулы (I) не превышала 1000. Чаще молекулярная масса соединения будет составлять менее 900, например, менее 800, или менее 750, или менее 700, или менее 650. Более предпочтительно молекулярная масса составляет менее 600 и, например, составляет 550 или меньше.

[00164] Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по настоящему изобретению является, например, соль присоединения кислоты- соединения по настоящему изобретению, которая является достаточно основной, например, соль присоединения кислоты-, образованная, например, неорганической или органической кислотой, например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной метансульфоновой или малеиновой кислотой. Кроме того, подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения по настоящему изобретению, которая является достаточно кислой, является соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция или магния, соль аммония или соль, образованная органическим основанием, которое предоставляет фармацевтически приемлемый катион, например, соль, образованная метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

[00165] Соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но отличаются природой или последовательностью образования связей их атомов или расположением их атомов в пространстве, называют “изомерами”. Изомеры, которые различаются расположением атомов в пространстве, называются “стереоизомерами”. Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга, называются “диастереомерами”, а те, которые представляют собой не совпадающие при наложении зеркальные отражения друг друга, называются “энантиомерами”. Если соединение имеет асимметричный центр-, например, оно связано с четырьмя разными группами, то возможна пара энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией его асимметричного центра и описывается правилами последовательности R и S Кана-Прелога, или способом, которым молекула вращает плоскость поляризованного света, и обозначается как правовращающий или -левовращающий- (т. е. в виде (+) или (-)-изомеров соответственно). Хиральное соединение может существовать в виде отдельного энантиомера либо в виде их смеси. “Рацемической смесью” называется смесь, которая содержит равные пропорции энантиомеров.

[00166] Соединения по настоящему изобретению могут иметь один или несколько асимметричных центров; следовательно, такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или наименование отдельного соединения в описании и формуле изобретения

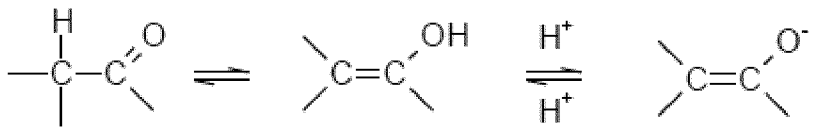
предполагает включение обоих отдельных энантиомеров и их смесей, рацемических или других. Способы определения стереохимических параметров и разделения стереоизомеров хорошо известны из уровня техники (см. обсуждение в 4 главе “Advanced Organic Chemistry”, 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, посредством синтеза из оптически активных исходных материалов или путем разделения рацемической формы. Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут иметь центры геометрической изомерии (изомеры E и Z). Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры и их смеси, которые обладают антипролиферативной активностью.

[00167] Настоящее изобретение также охватывает соединения по настоящему изобретению, определенные в данном документе, которые содержат одно или несколько изотопных замещений. Например, H может быть представлен в любой изотопной форме, включая 1H, 2H(D) и 3H(T); C может быть представлен в любой изотопной форме, включая 12C, 13C и 14C; и O может быть представлен в любой изотопной форме, включая 16O и 18O; и т. п.

[00168] Также следует понимать, что определенные соединения формулы (I) могут существовать в сольватированных, а также в несольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают антипролиферативной активностью.

[00169] Также следует понимать, что определенные соединения формулы I могут проявлять полиморфизм, и что настоящее изобретение охватывает все такие формы, которые обладают антипролиферативной активностью.

[00170] Соединения формулы I могут существовать в виде ряда различных таутомерных форм, и ссылки на соединения формулы I включают все такие формы. Во избежание неоднозначности толкования, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, и только одна конкретно описана или показана, то все остальные, тем не менее, охватываются формулой I. Примеры таутомерных форм включают кетоновую, енольную и енолятную формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кетон/енол (показано ниже), имин/енамин, амид/иминовый спирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/энетиол и нитро/ацинитро.



кетон енол енолят

[00171] Соединения формулы I, содержащие функциональную аминогруппу, могут также образовывать N-оксиды. Ссылка в данном документе на соединение формулы I, которое содержит функциональную аминогруппу, также включает N-оксид. Если соединение содержит несколько функциональных аминогрупп, то один или более одного

атома азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды *третичного* амина или атома азота азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть образованы посредством обработки соответствующего амина окислителем, таким как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см. например, Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Более конкретно, N-оксиды можно получать посредством процедуры согласно L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514), в которой осуществляют реакцию аминного соединения с м-хлорпероксибензойной кислотой (mCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

[00172] Соединения формулы (I) можно вводить в форме пролекарства, которое распадается в организме человека или животного с высвобождением соединения по настоящему изобретению. Пролекарство можно применять для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по настоящему изобретению. Пролекарство может быть образовано, если соединение по настоящему изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которому может быть присоединена группа, модифицирующая свойства. Примеры пролекарств включают расщепляемые *in vivo* сложноэфирные производные, которые могут быть образованы по карбоксильной группе или гидроксильной группе в соединении формулы (I), и расщепляемые in vivo амидные производные, которые могут быть образованы по карбоксильной группе или аминогруппе в соединении формулы (I).

[00173] Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы (I), определенные в данном документе ранее, которые становятся доступными в результате органического синтеза и становятся доступными в организме человека или животного посредством расщепления их пролекарства. Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы I, которые получены посредством органического синтеза, а также такие соединения, которые продуцируются в организме человека или животного посредством метаболизма соединения-предшественника, иными словами, соединение формулы (I) может представлять собой соединение, полученное путем синтеза, или соединение, полученное путем метаболизма.

[00174] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I) представляет собой пролекарство, используемое на основании обоснованного медицинского заключения о его пригодности для введения в организм человека или животного без нежелательных форм фармакологической активности и без чрезмерной токсичности.

[00175] Различные формы пролекарств были описаны, например, в следующих документах:-

a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H.

Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Pro-drugs”, by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);

g) T. Higuchi and V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, Volume 14; и

h) E. Roche (editor), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987.

[00176] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения формулы I, которое содержит карбоксильную группу, является, например, его сложный эфир, расщепляемый *in vivo*. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир соединения формулы I, содержащий карбоксильную группу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для карбокси включают C1-6алкиловые сложные эфиры, такие как метил, этил и *трет*-бутил, C1-6алкоксиметиловые сложные эфиры, такие как метоксиметиловые сложные эфиры, C1-6алканоилоксиметиловые сложные эфиры, такие как пивалоилоксиметиловые сложные эфиры, 3-фталидиловые сложные эфиры, C3-8циклоалкилкарбонилокси-C1-6алкиловые сложные эфиры, такие как циклопентилкарбонилоксиметиловые и 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые сложные эфиры, 2-оксо-1,3-диоксоленилметиловые сложные эфиры, такие как 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметиловые сложные эфиры, и C1-6алкоксикарбонилокси-C1-6алкиловые сложные эфиры, такие как метоксикарбонилоксиметиловые и 1-метоксикарбонилоксиэтиловые сложные эфиры.

[00177] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения формулы (I), которое содержит гидроксильную группу, является, например, его сложный или простой эфир, расщепляемый *in vivo*. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир соединения формулы I, содержащий гидроксильную группу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или простой эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходного гидроксильного соединения. Подходящие фармацевтически приемлемые группы, образующие сложные эфиры, для гидроксильной группы включают неорганические сложные эфиры, такие как фосфатные сложные эфиры (включая фосфорамидные циклические сложные эфиры). Дополнительные подходящие фармацевтически приемлемые группы, образующие сложные эфиры, для гидроксильной группы включают C1-10алканоильные группы, такие как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильная и фенилацетильная группы, C1-10алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонильная, N, N-(C1-6)2карбамоильная, 2-диалкиламиноацетильная и 2-карбоксиацетильная группы. Примеры заместителей в кольце в фенилацетильной и бензоильной группах включают аминометил, N-алкиламинометил, N, N-

диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(С1-4алкил)пиперазин-1-илметил. Подходящие фармацевтически приемлемые группы, образующие простой эфир, для гидроксильной группы включают α-ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметильная и пивалоилоксиметильная группы.

[00178] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения формулы (I), которое содержит карбоксильную группу, является, например, его расщепляемый *in vivo* амид, например, амид, образованный с амином, таким как аммиак, С1-4алкиламином, таким как метиламин, (С1-4алкил)2амином, таким как диметиламин, N-этил-N-метиламин или диэтиламин, С1-4алкокси- С2-4алкиламином, таким как 2-метоксиэтиламин, фенил-С1-4алкиламином, таким как бензиламин, и аминокислотами, такими как глицин или его сложный эфир.

[00179] Подходящим фармацевтически приемлемым пролекарством соединения формулы I, которое содержит аминогруппу, является, например, его амидное производное, расщепляемое *in vivo*. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды по аминогруппе включают, например, амид, образованный с С1-10алканоильными группами, такими как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильная и фенилацетильная группы. Примеры заместителей в кольце в фенилацетильной и бензоильной группах включают аминометил, N-алкиламинометил, N, N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(С1-4алкил)пиперазин-1-илметил.

[00180] Эффекты *in vivo* соединения формулы (I) могут быть частично вызваны одним или несколькими метаболитами, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения формулы (I). Как указано в данном документе ранее, эффекты *in vivo* соединения формулы (I) могут также быть вызваны посредством метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

[00181] Хотя настоящее изобретение может относиться к любому соединению или к конкретной группе соединений, определенных в данном документе посредством необязательных, предпочтительных или подходящих признаков или иным образом с точки зрения конкретных вариантов осуществления, настоящее изобретение может также относиться к любому соединению или к конкретной группе соединений, которые конкретно исключают указанные необязательные, предпочтительные или подходящие признаки или конкретные варианты осуществления.

[00182] В соответствующих случаях настоящее изобретение исключает любые отдельные соединения, не обладающие биологической активностью, определенной в данном документе.

Синтез

[00183] Соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью любой подходящей методики, известной из уровня техники. Конкретные способы получения соединений по настоящему изобретению описаны в разделе "Примеры" ниже и на схемах реакций для получения таких соединений, показанных на фигурах 1-18. Со ссылкой на прилагаемые фигуры представлено следующее.

На фигуре 1 показана схема реакций для получения соединений формулы I, в которой A представляет собой CH, R_1 представляет собой 3-цианофенил; R_2 представляет собой 2-хлор-6-метилпиридин-4-ил, и R_3 представляет собой замещающую группу, связанную с амидом, обозначаемую формулой -C(O)NRR, где каждый R представляет собой водород или замещающую группу.

На фигуре 2 показана схема реакций для получения промежуточного соединения B (описанного в прилагаемом разделе "Примеры").

На фигуре 3 показана схема реакций для получения соединений формулы I, в которой A представляет собой CH, R_1 представляет собой 3-цианофенил; R_2 представляет собой 2-хлор-6-метилпиридин-4-ил, и R_3 представляет собой замещающую группу, связанную с амином, обозначаемую формулой -NH-R.

На фигуре 4 показана схема реакций для получения соединений формулы I, в которой A представляет собой CH, R_1 представляет собой 3-цианофенил; R_2 представляет собой группу, определенную в данном документе, и R_3 представляет собой аминогруппу (которая способна вступать в дополнительную реакцию с образованием замещающей группы, связанной с амином).

На фигуре 5 показана схема реакций для получения соединений формулы I, в которой A представляет собой CH, R_1 представляет собой 3-цианофенил; R_2 представляет собой 2-хлор-6-метилпиридин-4-ил, и R_3 представляет собой мочевинный фрагмент формулы -NH-C(O)-NH_2.

На фигуре 6 показана схема реакций для получения промежуточного соединения G (описанного в прилагаемом разделе "Примеры").

На фигуре 7 показана схема реакций для получения соединений из примеров 35 и 36, приведенных в данном документе.

На фигуре 8 показана схема реакций для получения промежуточных соединений T, P и R, а также соединений формулы I, в которой A представляет собой CH, R_1 представляет собой фуран-2-ил; R_2 представляет собой циано, и R_3 представляет собой замещающую группу, связанную с амином, обозначаемую формулой -NH-R.

На фигуре 9 показана схема реакций для получения промежуточного соединения Q, а также соединений формулы I, в которой A представляет собой CH, R_1 представляет собой фуран-2-ил; R_2 представляет собой Br, циано или -C(O)NH_2, и R_3 представляет собой бензиламино.

На фигуре 10 показана схема реакций для получения промежуточного соединения S, а также соединений формулы I, в которой A представляет собой CH, R_1 представляет собой фуран-2-ил; R_2 представляет собой группу, определенную в данном документе, и R_3 представляет собой бензиламино.

На фигуре 11 показана схема реакций для получения через промежуточное соединение X соединения формулы I, в которой A представляет собой CH, R_1 представляет собой фуран-2-ил; R_2 представляет собой водород, и R_3 представляет собой бензиламино.

На фигуре 12 показана схема реакций для получения промежуточного соединения

U, а также соединений формулы I, в которой A представляет собой CH, R_1 представляет собой группу, определенную в данном документе; R_2 представляет собой циано, и R_3 представляет собой бензиламино.

На фигуре 13 показана схема реакций для получения промежуточных соединений V и W, а также соединений формулы I, в которой A представляет собой CH, R_1 представляет собой 3-фторфенил, R_2 представляет собой циано или бром, и R_3 представляет собой замещающую группу, связанную с амином, обозначаемую формулой -NHR.

На фигуре 14 показана схема реакций для получения соединений формулы I, в которой A представляет собой CH, R_1 представляет собой 4-фторфенил, R_2 представляет собой группу, определенную в данном документе, R_3 представляет собой замещающую группу, связанную с амином, обозначаемую формулой "-NRR", где каждый R представляет собой водород или замещающую группу.

На фигуре 15 показана схема реакций для получения промежуточного соединения, показанного на стадиях 2a и 2b примера 92, а также соединений формулы I, в которой A представляет собой CH, R_1 представляет собой 3-цианофенил, R_2 представляет собой 2,6-диметилпиридин-4-ил, и R_3 представляет собой замещающую группу, связанную с амидом, обозначаемую формулой -C(O)-NRR, где каждый R представляет собой водород или замещающую группу.

На фигуре 16 показана схема реакций для получения промежуточного соединения Y.

На фигуре 17 показана схема реакций для получения промежуточного соединения Z.

На фигуре 18 показана схема реакций для получения промежуточного соединения AB.

[00184] При описании способов синтеза, описанных в данном документе, и любых упомянутых способов синтеза, которые применяют для получения исходных материалов, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, могут быть выбраны специалистом в данной области.

[00185] Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, присутствующие в различных частях молекулы, должны быть совместимы с используемыми реагентами и условиями реакции.

[00186] Следует понимать, что в ходе синтеза соединений по настоящему изобретению в способах, определенных в данном документе, или в ходе синтеза определенных исходных материалов может быть желательной защита определенных замещающих групп для предотвращения их нежелательной реакции. Квалифицированный химик поймет, когда требуется такая защита, и как такие защитные группы можно вводить, а затем удалять.

[00187] В отношении примеров защитных групп см. один из многих общих текстов по данной теме, например, 'Protective Groups in Organic Synthesis', Theodora Green

(publisher: John Wiley & Sons). Защитные группы можно удалять любым удобным способом, описанным в литературе или известным квалифицированному химику как подходящий для удаления защитной группы, о которой идет речь, при этом такие способы выбираются таким образом, чтобы осуществить удаление защитной группы с минимальным возмущающим воздействием на группы в каком-либо другом месте молекулы.

[00188] Таким образом, если реагенты содержат, например, такие группы, как амино-, карбокси- или гидроксигруппа, может быть желательной защита группы в некоторых реакциях, указанных в данном документе.

[00189] В качестве примера, подходящей защитной группой для амино- или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или трет-бутоксикарбонильная группы, арилметоксикарбонильная группа, например, бензилоксикарбонил, или ароильная группа, например, бензоил. Условия удаления защитной группы для вышеуказанных защитных групп обязательно варьируются в зависимости от выбора защитной группы. Таким образом, например, ацильную группу, такую как алканоильная или алкоксикарбонильная группа, или ароильную группу, можно удалять, например, посредством гидролиза с помощью подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. В качестве альтернативы ацильную группу, такую как *трет*-бутоксикарбонильная группа, можно удалять, например, посредством обработки подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, а арилметоксикарбонильную группу, такую как бензилоксикарбонильная группа, можно удалять, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле, или путем обработки кислотой Льюиса, например, трис(трифторацетатом) бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которую можно удалить путем обработки алкиламином, например, диметиламинопропиламином, или гидразином.

[00190] Подходящей защитной группой для гидроксигруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, ароильная группа, например, бензоил, или арилметильная группа, например, бензил. Условия удаления защитной группы для вышеуказанных защитных групп обязательно будут варьироваться в зависимости от выбора защитной группы. Таким образом, например, ацильную группу, такую как алканоильная или ароильная группа, можно удалять, например, посредством гидролиза с помощью подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, лития, гидроксид натрия или аммиак. В качестве альтернативы арилметильную группу, такую как бензильная группа, можно удалять, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле.

[00191] Подходящей защитной группой для карбоксильной группы является, например, этерифицирующая группа, например, метильная или этильная группа, которую можно удалять, например, посредством гидролиза с помощью основания, такого как

гидроксид натрия, или, например, трет-бутильная группа, которую можно удалять, например, путем обработки кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильная группа, которую можно удалять, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле.

[00192] Смолы также можно использовать в качестве защитной группы.

[00193] Методика, используемая для синтеза соединения формулы (I), будет варьироваться в зависимости от природы A, R_1, R_2 и R_3 и любых замещающих групп, связанных с ними. Подходящие способы их получения описаны дополнительно в прилагаемых примерах.

[00194] После синтеза соединения формулы (I) с помощью любого из способов, определенных в данном документе, эти способы могут затем дополнительно включать одну или несколько дополнительных стадий:

удаления любых присутствующих защитных групп;

превращения соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I);

образования фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата соединения формулы I и/или

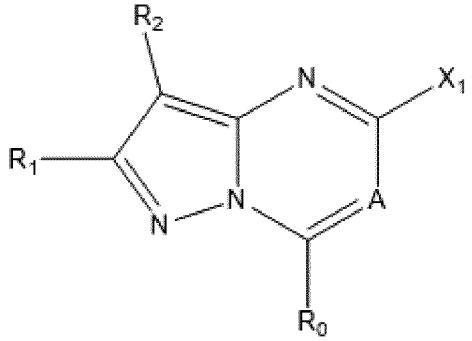
образования пролекарства соединения формулы I.

[00195] Примером указанного выше (ii) является ситуация, когда соединение формулы (I) синтезируют, и затем одну или несколько групп A, R_1, R_2 или R_3 можно подвергать дополнительной реакции для изменения природы группы и получения альтернативного соединения формулы (I).

[00196] Полученные соединения формулы (I) можно выделять и очищать с помощью методик, широко известных из уровня техники.

[00197] Определенные соединения формулы I, определенные в данном документе, можно получать путем:

(i) осуществления реакции соединения формулы IIa,



IIa,

где каждый из A, R_0, R_1 и R_2 определен в данном документе ранее, и X_1 представляет собой подходящую уходящую группу (например, бром, хлор, йод, -SMe, -S(O)Me или -$S(O)_2$Me);

с группой [R_3-X_2]-H, где X_2 представляет собой N, S или O, и [R_3-X_2] вместе представляют собой группу R_3, определенную в данном документе ранее, которая связана

через атом X_2;

и необязательно после этого способ может дополнительно включать одну или несколько дополнительных стадий:

удаления любых защитных групп, которые могут присутствовать;

превращения соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I) (например, превращения заместителя R_3 в другую замещающую группу R_3, определенную в данном документе);

образования фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата соединения формулы I и/или

образования пролекарства соединения формулы I.

[00195] Во избежание неоднозначности толкования атом X_2 представляет собой гетероатом, присутствующий в группе R_3, т. е. $[R_3\text{-}X_2]$ представляет собой группу R_3, содержащую гетероатом X_2.

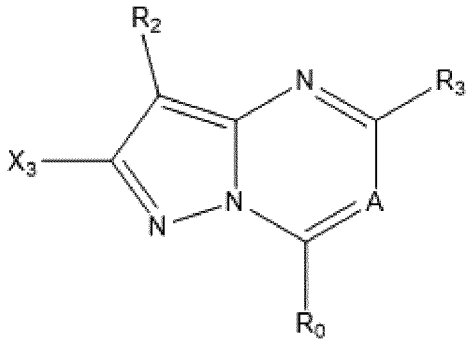
[00196] Следует понимать, что в вышеуказанной реакции в случае, если осуществляют реакцию соединения формулы II с группой $[R_3\text{-}X_2]$-H, группа X_1 вытесняется наряду с атомом H группы $[R_3\text{-}X_2]$-H, и замещающая группа R_3 связывается с соединением формулы II через атом X_2.

[00197] Специалист в данной области сможет легко выбрать подходящие условия реакции для реакции между соединением формулы II и группой $[R_3\text{-}X_2]$-H. Примеры подходящих условий реакции описаны в прилагаемом разделе "Примеры" в данном документе.

[00198] Соединения формулы II можно получать посредством подходящих методик, известных из уровня техники, как будет очевидно из прилагаемого раздела "Примеры". Конкретные примеры получения соединений формулы II описаны в прилагаемом разделе "Примеры" в данном документе.

[00199] Соединения формулы I можно также получать посредством реакций сочетания Сузуки-Мияуры или Стилле. Например, определенные соединения формулы I, определенные в данном документе, также можно получать посредством:

(i) осуществления реакции соединения формулы III:



III,

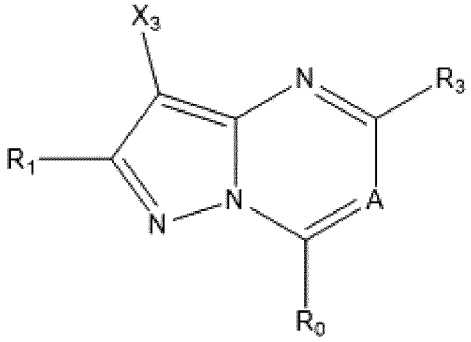
где каждый из A, R_0, R_2 и R_3 определен в данном документе ранее, и X_3 представляет собой атом галогена (например, бром, хлор или йод);

с группой формулы:

R_1-M,

где M представляет собой реагент для реакций сочетания (например, борсодержащее средство для реакций сочетания или оловосодержащее средство для реакций сочетания, определенное в данном документе), и R_1 определен в данном документе ранее; или

(ii) осуществления реакции соединения формулы IV:



IV,

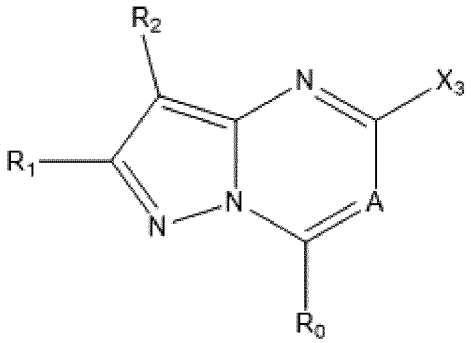
где каждый из A, R_0, R_1 и R_3 определен в данном документе ранее, и X_3 представляет собой атом галогена (например, бром, хлор или йод);

с группой формулы:

R_2-M,

где M представляет собой реагент для реакций сочетания (например, борсодержащее средство для реакций сочетания или оловосодержащее средство для реакций сочетания, определенное в данном документе), и R_2 определен в данном документе ранее; или

(iii) осуществления реакции соединения формулы V:



V,

где каждый из A, R_0, R_1 и R_2 определен в данном документе ранее, и X_3 представляет собой атом галогена (например, бром, хлор или йод);

с группой формулы:

R_3-M,

где M представляет собой реагент для реакций сочетания (например, борсодержащее средство для реакций сочетания или оловосодержащее средство для реакций сочетания, определенное в данном документе), и R_3 определен в данном документе ранее; или

и необязательно после этого способ может дополнительно включать одну или несколько дополнительных стадий:

удаления любых защитных групп, которые могут присутствовать;

превращения соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I);

образования фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата соединения формулы I и/или

образования пролекарства соединения формулы I.

[00200] Группа M может представлять собой подходящий борсодержащий реагент для реакций сочетания, известный из уровня техники для реакций сочетания Сузуки-Мияуры. Примеры подходящих борсодержащих средств включают: бороновую кислоту, сложные эфиры бороновой кислоты (например, катехоловый сложный эфир борной кислоты, пинаколовый сложный эфир борной кислоты, триизопропилборонат, MIDA-боронат, циклотриолборонат), бораны (например, боран 9-BBN), органотрифторборат или борамиды (например 1,8-диаминонафтилборамид). Конкретными примерами являются $-B(OH)_2$ или $-B(OCH_3)_2$.

[00201] Реакции сочетания Сузуки-Мияуры хорошо известны, и специалист в данной области сможет легко выбрать подходящие условия реакции для данной реакции.

[00202] В реакциях сочетания Стилле M представляет собой оловосодержащее средство для реакций сочетания, в соответствующих случаях оловосодержащее средство для реакций сочетания формулы $-Sn[(1\text{-}6C)алкил]_3$, например, $-Sn(бутил)_3$.

[00203] Реакции сочетания Стилле хорошо известны, и специалист в данной области сможет легко выбрать подходящие условия реакции для данной реакции. Такие реакции, как правило, проводят в присутствии палладиевого катализатора.

Биологическая активность

[00204] **Биологические анализы, описанные в разделе "Примеры" (биологические примеры 1-3), можно применять для измерения фармакологических эффектов соединений по настоящему изобретению.**

[00205] Хотя фармакологические свойства соединений формулы I варьируются в зависимости от структурных изменений, как ожидалось, соединения по настоящему изобретению оказались активными в анализах, описанных в биологических примерах 1, 2 и 3.

[00206] В целом, с точки зрения антагонизма в отношении аденозиновых рецепторов A2a соединения по настоящему изобретению демонстрируют значение IC_{50}, составляющее 1 мкМ или меньше, в анализе, описанном в биологическом примере 1, при этом предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют значение IC_{50}, составляющее 200 нМ или меньше, и наиболее предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют значение IC_{50}, составляющее 50 нМ или меньше.

[00207] В соответствующих случаях IC_{50} в отношении аденозиновых рецепторов A1, A2b или A3 у соединений по настоящему изобретению в анализе, описанном в биологическом примере 1, является в по меньшей мере два раза более высокой, чем IC_{50} в отношении аденозиновых рецепторов A2a, и в более соответствующих случаях является в

по меньшей мере 5 раз более высокой, и в еще более соответствующих случаях является в по меньшей мере 10 раз более высокой.

Фармацевтические композиции

[00208] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе ранее, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват в комбинации с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[00209] Композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоев), для наружного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения посредством ингаляции (например, в виде мелкодисперсного порошка или аэрозоля жидких частиц), для введения посредством инсуффляции (например, в виде мелкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутрибрюшинного или внутримышечного введения доз или в виде суппозитория для ректального введения доз).

[00210] Композиции по настоящему изобретению можно получать посредством традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, широко известных из уровня техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

[00211] Эффективное количество соединения по настоящему изобретению для применения в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения или предупреждения пролиферативного состояния, указанного в данном документе, замедления его прогрессирования и/или ослабления симптомов, ассоциированных с этим состоянием.

[00212] Количество активного ингредиента, которое объединяют с одним или несколькими вспомогательными веществами с получением единичной лекарственной формы, обязательно будет варьироваться в зависимости от индивидуума, получающего лечение, и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, обычно будет содержать, например, от 0,5 мг до 0,5 г действующего вещества (более предпочтительно от 0,5 до 100 мг, например, от 1 до 30 мг), составленного с соответствующим и приемлемым количеством вспомогательных веществ, которое может варьироваться от приблизительно 5 до приблизительно 98 процентов по весу общей композиции.

[00213] Размер дозы соединения формулы I для терапевтических или профилактических целей будет естественным образом варьироваться в соответствии с

природой и тяжестью состояний, возрастом и полом животного или пациента и путем введения согласно хорошо известным принципам медицины.

[00214] При применении соединения по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей обычно его вводят таким образом, что получаемая суточная доза находится в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 75 мг/кг массы тела, и при необходимости дается в разделенных дозах. Как правило, при использовании парентерального пути будут вводить более низкие дозы. Таким образом, например, для внутривенного или внутрибрюшинного введения обычно будет применяться доза, например, в диапазоне от 0,1 мг/кг до 30 мг/кг массы тела. Аналогично, для введения посредством ингаляции будет применяться доза, например, в диапазоне от 0,05 мг/кг до 25 мг/кг массы тела. Также может быть подходящим пероральное введение, в частности в форме таблеток. Как правило, стандартные лекарственные формы будут содержать от приблизительно 0,5 мг до 0,5 г соединения по настоящему изобретению.

Пути и варианты терапевтического применения

[00215] В настоящем изобретении представлены соединения, которые функционируют как антагонисты аденозиновых рецепторов A2, в особенности аденозиновых рецепторов A2a.

[00216] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ обеспечения антагонистического воздействия на аденозиновые рецепторы A2a *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

[00217] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ обеспечения селективного антагонистического воздействия на аденозиновые рецепторы A2a *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

[00218] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ ингибирования пролиферации клеток *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными антипролиферативными средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[00219] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ лечения заболевания или нарушения, в которое вовлечена активность аденозиновых рецепторов A2a, у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом

указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

[00220] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ лечения пролиферативного нарушения у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными антипролиферативными средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[00221] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[00222] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенная в данном документе, для применения в терапии.

[00223] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, или фармацевтическая композиция, определенная в данном документе, для применения в лечении пролиферативного состояния. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными антипролиферативными средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[00224] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенная в данном документе, для применения в лечении рака. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак человека. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами

(например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[00225] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в качестве антагониста аденозиновых рецепторов A2a. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными антагонистами аденозиновых рецепторов A2a. В альтернативном варианте осуществления определенные соединения по настоящему изобретению являются селективными антагонистами аденозиновых рецепторов A2a и аденозиновых рецепторов A2b.

[00226] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено соединение или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в лечении заболевания или нарушения, в которые вовлечены аденозиновые рецепторы A2a.

[00227] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения пролиферативного состояния. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными антипролиферативными средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[00228] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака. В соответствующих случаях рак представляет собой рак человека. В соответствующих случаях соединение или фармацевтическую композицию вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами (например, ингибиторами контрольных точек и/или цитотоксическими средствами).

[00229] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в качестве антагониста аденозиновых рецепторов A2a.

[00230] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в качестве антагониста аденозиновых рецепторов A2a.

[00231] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлено применение соединения или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность аденозиновых рецепторов A2a.

[00232] Термин "пролиферативное нарушение" используется взаимозаменяемо в данном документе, и относится к нежелательной или неконтролируемой клеточной пролиферации избыточных или аномальных клеток, которая является нежелательной, такой как неопластический или гиперпластический рост, *in vitro* либо *in vivo*. Примеры пролиферативных состояний включают без ограничения предзлокачественную и злокачественную клеточную пролиферацию, включая без ограничения злокачественные новообразования и опухоли, виды рака, виды лейкоза, виды псориаза, заболевания костей, фибропролиферативные нарушения (например, соединительной ткани) и атеросклероз. Можно подвергать лечению любой тип клеток, включая без ограничения клетки легкого, ободочной кишки, молочной железы, яичников, предстательной железы, печени, поджелудочной железы, головного мозга и кожи.

[00233] Антипролиферативные эффекты соединений по настоящему изобретению особенно применимы в лечении видов рака человека (благодаря их антагонистической активности в отношении аденозиновых рецепторов A2a).

[00234] Более конкретно, представлено соединение общей формулы (I) для применения в лечении рака, в частности солидных опухолей, например, немелкоклеточного или мелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака головы и шеи и уротелиального рака.

[00235] Более конкретно, представлено соединение общей формулы (I) для применения в лечении рака, например, рака легкого, такого как мелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого.

[00236] Также представлено применение соединения общей формулы (I) в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, в частности солидных опухолей, например, немелкоклеточного или мелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака головы и шеи и уротелиального рака.

[00237] В настоящем изобретении дополнительно представлен способ для лечения рак, в частности солидных опухолей, например, немелкоклеточного или мелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака головы и шеи и уротелиального рака, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения общей формулы (I).

[00238] Пациент, подлежащий лечению, в соответствующих случаях является млекопитающим и в более соответствующих случаях человеком.

Пути введения

[00239] Соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, можно вводить субъекту любым удобным путем введения - системно/периферически или местно (т. е. в месте желаемого действия).

[00240] Пути введения включают без ограничения пероральный (например, путем проглатывания); трансбуккальный; подъязычный; чрескожный (в том числе, например, с помощью повязки, пластыря и т. д.); чресслизистый (в том числе, например, с помощью повязки, пластыря и т. д.); интраназальный (например, с помощью назального спрея);

внутриглазной (например, с помощью глазных капель); легочный (например, с помощью ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозиториев или клизмы); вагинальный (например, с помощью пессария); парентеральный, например, посредством инъекции, включая подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутриартериальную, внутрисердечную, интратекальную, интраспинальную, интракапсулярную, субкапсулярную, интраорбитальную, внутрибрюшинную, внутритрахеальную, подкожную, внутрисуставную, субарахноидальную, интрастернальную и внутриопухолевую; имплантацию депо-препарата или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

[00241] Соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, можно вводить посредством внутриопухолевой доставки.

Виды комбинированной терапии

[00242] Соединения формулы I применимы для лечения и/или профилактики пролиферативных нарушений, таких как, например, рак. Соединение формулы I, определенное в данном документе, можно применять в комбинации с одним или несколькими дополнительными антипролиферативными/противораковыми видами терапии, такими как, например, химиотерапия с одним или несколькими дополнительными антипролиферативными/противораковыми средствами, лучевая терапия и/или традиционная хирургия.

[00243] Можно включать дополнительное антипролиферативное/противораковое средство в фармацевтическую композицию вместе с соединением формулы (I), определенным в данном документе, или в качестве альтернативы его можно вводить отдельно - одновременно с соединением формулы (I) либо в более раннее или позднее время.

[00244] Следовательно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения представлен продукт, содержащий соединение общей формулы (I) и дополнительное средство, применимый в лечении или предупреждении рака, в виде объединенного препарата для одновременного, последовательного или раздельного применения в лечении рака.

[00245] В настоящем изобретении также представлено соединение общей формулы (I) в комбинации с одним или несколькими дополнительными антипролиферативными/противораковыми средствами для применения в лечении рака в виде объединенного препарата для одновременного, последовательного или раздельного применения в лечении рака.

[00246] В частности, комбинированная терапия, определенная в данном документе, является подходящей для лечения солидных опухолей, например, немелкоклеточного или мелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака головы и шеи и уротелиального рака.

[00247] Подходящие дополнительные антипролиферативные/противораковые средства, которые можно применять в комбинации с соединением формулы I, определенным в данном документе [отдельно либо как часть объединенной фармацевтической композиции или объединенного препарата с соединениями общей формулы (I)], включают:

1) другие формы противораковых иммунотерапевтических и противораковых химиотерапевтических средств;

2) модуляторы сигнальных путей с участием аденозиновых рецепторов, в том числе без ограничения антагонисты A2b, ингибиторы CD73 и ингибиторы CD39;

3) антитела к PD-1 и PDL-1, в том числе без ограничения цетрелимаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб, авелумаб и атезолизумаб; и

4) антитела к CTLA4, в том числе без ограничения ипилимумаб.

[00248] Соединения формулы I, определенные в данном документе, являются особенно подходящими для применения в комбинации с антителами к PD-1 и PDL-1, в том числе без ограничения цетрелимабом, пембролизумабом, ниволумабом, дурвалумабом, авелумабом и атезолизумабом.

[00249] В соответствующих случаях антитело к PD1 представляет собой одно из антител, раскрытых в публикации заявки на патент США № 2019/0225689 или публикации заявки на патент США № 2017/0121409 (включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте), как, например, цетрелимаб. Цетрелимаб (JNJ-63723283, CET) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело на основе каппа-цепи иммуноглобулина (Ig) G4, которое связывается с рецептором 1 белка запрограммированной гибели клеток (PD-1) с высокой аффинностью и специфичностью. Цетрелимаб продемонстрировал активность в отношении солидных опухолей. Rutkowski P, et al. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(8):31.

[00250] Соединения формулы I, определенные в данном документе, являются особенно подходящими для применения в комбинации с модуляторами сигнальных путей с участием аденозиновых рецепторов, в том числе без ограничения антагонистами A2b, ингибиторами CD73 и ингибиторами CD39.

[00251] Антагонисты A2a общей формулы (I) можно также применять в комбинации с клеточной иммунотерапией и противораковыми вакцинами, которые включают без ограничения CAR-T-клеточную терапию.

[00252] Примеры дополнительных антипролиферативных/противораковых химиотерапевтических средств включают без ограничения любые одно или несколько из следующих:

ингибиторы MEK (например, MEK1, MEK2 или MEK1 и MEK2) (например, XL518, CI-1040, PD035901, селуметиниб/AZD6244, GSK1 120212/траметиниб, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD3 18088, AS703026, BAY 869766), алкилирующие средства (например, циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, бусульфан, мелфалан, мехлорэтамин, урамустин, тиотепу, нитрозомочевины,

азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепу), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин), триазены (декарбазин)), антиметаболиты (например, 5-азатиоприн, лейковорин, капецитабин, флударабин, гемцитабин, пеметрексед, ралтитрексед, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например, фторурацил, флоксоуридин, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин) и т. д.), растительные алкалоиды (например, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, подофиллотоксин, паклитаксел, доцетаксел и т. д.), ингибиторы топоизомеразы (например, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид (VP16), фосфат этопозида, тенипозид и т. д.), противоопухолевые антибиотики (например, доксорубицин, адриамицин, даунорубицин, эпирубицин, актиномицин, блеомицин, митомицин, митоксантрон, пликамицин и т. д.), соединения на основе платины или средства, содержащие платину (например, цисплатин, оксалоплатин, карбоплатин), антрацендион (например, митоксантрон), замещенную мочевину (например, гидроксимочевину), производное метилгидразина (например, прокарбазин), адренокортикальные супрессанты (например, митотан, аминоглутетимид), эпиподофиллотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин), ферменты (например, L-аспарагиназу), ингибиторы передачи сигналов, опосредованной митоген-активируемыми протеинкиназами (например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин или LY294002), ингибиторы Syk, ингибиторы mTOR, антитела (например, ритуксан), госсипол, генасенс, полифенол E, хлорофузин, полностью транс-ретиноевую кислоту (ATRA), бриостатин, родственный фактору некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), 5-аза-2'-дезоксицитидин, полностью транс-ретиноевую кислоту, доксорубицин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (Gleevec.RTM.), гельданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигельданамицин (17-AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, BAY 11-7082, PKC412, PD184352, 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адеципенол; адозелезин; альдеслейкин; неспецифичные антагонисты TK; алтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминолевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антидорсализирующий морфогенетический белок 1; антиандроген при карциноме предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; глицинат афидиколина; модуляторы генов, отвечающих за апоптоз; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ara-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминазу; азулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета-лактама; бета-алетин; бетакламицин B; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бикалутамид;

бисантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен А; бизелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионинсульфоксимин; кальципотриол; кальфостин С; производные камптотецина; канарипокс IL-2; капецитабин; карбоксамидаминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор хрящевого происхождения; карзелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалинсульфонамид; цикапрост; циспорфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмицин А; коллисмицин В; комбретастатин А4; аналог комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; кристнатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; окфосфат цитарабина; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; 9-диоксамицин; дифенилспиромустин; доконазол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; фосфат этопозида; эксеместан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; гидрохлорид фтордаунорубицина; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; тексафирин гадолиния; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; герегулин; гексаметилен-бис-ацетамид; гиперицин; ибандроновую кислоту; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йоддоксорубицин; 4-ипомеанол; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин В; итасетрон; джасплакинолид; кахалалид F; триацетат ламеллярина-N; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; сульфат лентинана; лептолстатин; летрозол; фактор ингибирования лейкоза; лейкоцитарный альфа-интерферон; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; аналог линейного полиамина; липофильный дисахаридосодержащий пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; тексафирин лютеция; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин А; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксных металлопротеиназ; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназу; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостим; двухнитевую РНК с ошибками спаривания; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин, представляющий собой конъюгат фактора роста фибробластов и сапорина; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело к хорионическому гонадотропину человека; монофосфориллипид А+SK клеточной стенки микобактерий; мопидамол; ингибитор гена

множественной лекарственной устойчивости; средство терапии на основе множественного супрессора опухолей 1; противораковое средство на основе иприта; микапероксид B; экстракт клеточной стенки микобактерий; мириапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновую кислоту; нейтральную эндопептидазу; нилутамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; 06-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; перорально применяемый индуктор цитокинов; ормаплатин; озатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргазу; пелдезин; полисульфат пентозана натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; гидрохлорид пилокарпина; пирарубицин; пиритрексим; плацетин A; плацетин B; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платины и триамина; порфимер натрия; порфиромицин; преднизон; пропилбис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе белка A; ингибитор протеинкиназы C; микроводорослевые ингибиторы протеинкиназы C; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы фосфорилазы пуриновых нуклеозидов; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксилированного гемоглобина и полиоксиэтилена; антагонисты raf; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы ras-фарнезилпротеинтрансферазы; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; деметилированный ретеллиптин; этидронат рения Re186; ризоксин; рибозимы; ретинамид RII; роглетимид; рогитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; саинтопин; SarCNU; саркофитол A; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; ингибитор 1, происходящий из сенесцентных клеток; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофуран; собузоксан; борокаптат натрия; фенилацетат натрия; сольверол; соматомединсвязывающий белок; сонермин; спарфозовую кислоту; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; сверхактивный антагонист вазоактивного интестинального пептида; сурадисту; сурамин; свайнсонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; метиодид тамоксифена; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тимальфазин; агонист рецепторов тимопоэтина; тимотринан; тиреотропный гормон; этилэтиопурпурин олова; тирапазамин; бихлорид титаноцена; топсентин; торемифен; фактор тотипотентных стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC;

убенимекс; фактор ингибирования роста, происходящий из урогенитального синуса; антагонисты рецепторов урокиназы; вапреотид; вариолин B; векторную систему для генной терапии эритроцитов; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; зиностатин стималамер, адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивицин; акларубицин; гидрохлорид акодазола; акронин; адозелезин; альдеслейкин; алтретамин; амбомицин; ацетат аметантрона; аминоглутетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азацитидин; азетепу; азотомицин; батимастат; бензодепу; бикалутамид; гидрохлорид бисантрена; димезилат биснафида; бизелезин; сульфат блеомицина; бреквинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калюстерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; гидрохлорид карубицина; карзелезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; мезилат кризнатола; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; гидрохлорид даунорубицина; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; мезилат дезагуанин; диазиквон; доксорубицин; гидрохлорид доксорубицина; дролоксифен; цитрат дролоксифена; пропионат дромостанолона; дуазомицин; эдатрексат; гидрохлорид эфлорнитина; эльзамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; гидрохлорид эпирубицина; эрбулозол; гидрохлорид эзорубицина; эстрамустин; фосфат эстрамустина натрия; этанидазол; этопозид; фосфат этопозида; этоприн; гидрохлорид фадрозола; фазарабин; фенретидин; флоксуридин; фосфат флударабина; фторурацил; фторцитабин; фосхидон; фостриецин натрия; гемцитабин; гидрохлорид гемцитабина; гидроксимочевину; гидрохлорид идарубицина; ифосфамид; илмофозин; интерлейкин 2 (включая рекомбинантный интерлейкин 2 или rlL.sub.2), интерферон альфа-2a; интерферон альфа-2b;

интерферон альфа-nl; интерферон альфа-n3; интерферон бета-la; интерферон гамма-lb; ипроплатин; гидрохлорид иринотекана; ацетат ланреотида; летрозол; ацетат лейпролида; гидрохлорид

лиарозола; лометрексол натрия; ломустин; гидрохлорид лозоксантрона; мазопрокол;

майтанзин; гидрохлорид мехлорэтамина; ацетат мегестрола; ацетат меленгестрола;

мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн;

метуредепу; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомицин;

митоспер; митотан; гидрохлорид митоксантрона; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пегаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; сульфат пепломицина; перфосфамид; пипоброман; пипосульфан; гидрохлорид пироксантрона; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфиромицин; преднимустин; гидрохлорид прокарбазина; пуромицин; гидрохлорид пуромицина; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; гидрохлорид сафингола; семустин; симтразен; спарфозат натрия; спарзомицин; гидрохлорид спирогермания; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; тализомицин; текогалан натрия; тегафур; гидрохлорид телоксантрона; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепу; тиазофурин; тирапазамин; цитрат торемифена; ацетат трестолона;

фосфат трицирибина; триметрексат; глюкуронат триметрексата; трипторелин; гидрохлорид тубулозола; урамустин; уредепу; вапреотид; вертепорфин; сульфат винбластина; сульфат винкристина; виндезин; сульфат виндезина; сульфат винепидина; сульфат винглицината; сульфат винлейрозина; тартрат винорелбина; сульфат винрозидина; сульфат винзолидина; ворозол; зениплатин; зиностатин; гидрохлорид зорубицина, средства, которые останавливают клеточный цикл в фазах G2-M и/или модулируют образование или стабильность микротрубочек (например, Taxol.TM (т. е. паклитаксел), Taxotere.TM, соединения, содержащие таксановый скелет, эрбулозол (т. е. R-55104), доластатин 10 (т. е. DLS-10 и NSC-376128), изетионат мивобулина (т. е. такой как CI-980), винкристин, NSC-639829, дискодермолид (т. е. такой как NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, т. е. E-7010), алториртины (например, алториртин A и алториртин C), спонгистатины (например, спонгистатин 1, спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5, спонгистатин 6, спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9), гидрохлорид цемадотина (т. е. LU-103793 и NSC-D-669356), эпотилоны (например, эпотилон A, эпотилон B, эпотилон C (т. е. дезоксиэпотилон A или dEpoA), эпотилон D (т. е. KOS-862, dEpoB и дезоксиэпотилон B), эпотилон E, эпотилон F, N-оксид эпотилона B, N-оксид эпотилона A, 16-азаэпотилон B, 21-аминоэпотилон B (т. е. BMS-3 10705), 21-гидроксиэпотилон D (т. е. дезоксиэпотилон F и dEpoF), 26-фторэпотилон), ауристатин PE (т. е. NSC-654663), соблидотин (т. е. TZT-1027), сульфат винкристина, криптофицин 52 (т. е. LY-355703), витилевуамид, тубулизин A, канаденсол, центауреидин (т. е. NSC-106969), онкоцидин Al (т. е. BTO-956 и DF E), фиджианолид B, лаулималид, наркозин (также известный как NSC-5366), наскапин, гемиастерлин, ацетилацетонат ванадоцена, монсатрол, инаноцин (т. е. NSC-698666), элеутеробины (такие как десметилэлеутеробин, десацетилэлеутеробин, изоэлеутеробин A и элеутеробин Z), карибеозид, карибеолин, галихондрин B, диазонамид A, таккалонолид A, диозостатин, (-)-фенилагистин (т. е. NSCL-96F037), миосеверин B, фосфат ресверастатина натрия, стероиды (например, дексаметазон), финастерид, ингибиторы ароматазы, агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), такие как гозерелин или лейпролид, адренокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, капроат гидроксипрогестерона, ацетат мегестрола, ацетат медроксипрогестерона), эстрогены (например, диэтилстильбэстрол, этинилэстрадиол), антиэстрогены (например, тамоксифен), андрогены (например, пропионат тестостерона, флуоксиместерон), антиандроген (например, флутамид), иммуностимуляторы (например, бациллу Кальмета-Герена (BCG), левамизол, интерлейкин-2, альфа-интерферон и т. д.), моноклональные антитела (например, моноклональные антитела к CD20, F£ER2, CD52, ULA-DR и VEGF), иммунотоксины (например, конъюгат моноклонального антитела к CD33 и калихеамицина, конъюгат моноклонального антитела к CD22 и экзотоксина синегнойной палочки и т. д.), радиоиммунотерапевтическое средство (например, моноклональное антитело к CD20, конъюгированное с ln, 0Y или I и т. д.), триптолид, гомогаррингтонин, дактиномицин, доксорубицин, эпирубицин, топотекан, итраконазол, виндезин, церивастатин, винкристин,

дезоксиаденозин, сертралин, питавастатин, иринотекан, клофазимин, 5-нонилокситриптамин, вемурафениб, дабрафениб, эрлотиниб, гефитиниб, ингибиторы EGFR, вид терапии или терапевтический препарат, направленный на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) (например, гефитиниб (Iressa ™), эрлотиниб (Tarceva ™), цетуксимаб (Erbitux™), лапатиниб (Tykerb™), панитумумаб (Vectibix™), вандетаниб (Caprelsa™), афатиниб/BIBW2992, CI-1033/канертиниб, нератиниб/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, дакомитиниб/PF299804, OSI-420/десметилэрлотиниб, AZD8931, AEE788, пелитиниб/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), сорафениб, иматиниб, сунитиниб, дазатиниб, виды гормональной терапии или т. п.

[00253] Как указано выше, комбинированную терапию по настоящему изобретению можно осуществлять посредством одновременного, последовательного или раздельного введения доз отдельных компонентов лечения. В таких комбинированных препаратах используются соединения по настоящему изобретению в диапазоне доз, описанном в данном документе ранее, и другое фармацевтически активное средство в пределах его одобренного диапазона доз.

[00254] В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения представлена комбинация для применения при лечении рака (например, рака, предусматривающего солидную опухоль), содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе ранее, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват и одно или несколько дополнительных антипролиферативных/противораковых средств.

[00255] В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения также представлена комбинация для применения при лечении пролиферативного состояния, такого как рак (например, рака, предусматривающего солидную опухоль), содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе ранее, или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват и одно или несколько дополнительных антипролиферативных/противораковых средств, выбранных из перечисленных выше.

[00256] В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват для применения при лечении рака в комбинации с другим противоопухолевым средством, необязательно выбранным из перечисленных выше в данном документе.

[00257] В данном документе при использовании термина “комбинация” следует понимать, что он относится к одновременному, раздельному или последовательному введению. В одном аспекте настоящего изобретения “комбинация” относится к одновременному введению. В другом аспекте настоящего изобретения “комбинация” относится к раздельному введению. В дополнительном аспекте настоящего изобретения “комбинация” относится к последовательному введению. При последовательном или раздельном введении задержка введения второго компонента не должна быть такой, при

которой утрачивается благоприятный эффект комбинации.

[00258] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват в комбинации с противоопухолевым средством (необязательно выбранным из перечисленных выше) совместно с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

ПРИМЕРЫ

Общие условия

[00259] Масс-спектры регистрировали на системах LC-MS с использованием ионизации электрораспылением. Их регистрировали с использованием UPLC Waters Acquity H-класса с масс-детектором PDA и QDa, UPLC Acquity (насос для двухкомпонентных смесей/детектор PDA) + масс-спектрометр ZQ либо Acquity I-класса (насос для четырехкомпонентных смесей/детектор PDA) + масс-спектрометр Quattro Micro - системы UPLC Waters Acquity с детекторами Waters PDA и ELS или системы Shimadzu LC-MS-2010EV. [M+H]+ относится к молекулярным массам моноизотопов.

[00260] ЯМР-спектры регистрировали а ЯМР-спектрометре Bruker Ultrashield 500 МГц, ЯМР-спектрометре Bruker Avance III HD 400 МГц, ЯМР-спектрометре Bruker Avance DPX 300 МГц, Bruker Avance III HD 500 МГц или Bruker Avance III HD 250 МГц. Спектры записывали при 298K, и из них вычитали эталон с использованием пика растворителя.

[00261] Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие его. Температуры указаны в градусах по Цельсию. Если не указано иное, все процедуры выпаривания проводят *in vacuo*, предпочтительно при давлении от приблизительно 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждается стандартными аналитическими способами, например, MS и ЯМР. Используемые сокращения являются общепринятыми в данной области техники. Если термины не определены, они имеют их общепринятые значения.

Сокращения

app кажущийся

br широкий

d дублет

dd дублет дублетов

DABCO (1,4-диазабицикло[2.2.2]октан)

DBU 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCM дихлорметан

DIPEA диизопропилэтиламин

DMA диметилацетамид

DMF N, N-диметилформамид

EtOAc этилацетат

HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография

HBTU гексафторфосфат бензотриазолтетраметилурония

IMS промышленный денатурированный спирт

LC-MS жидкостная хроматография и масс-спектрометрия

mCPBA 3-хлорпербензойная кислота

MeOH метанол

MeCN ацетонитрил

MS масс-спектрометрия

m мультиплет

мин. минута(минуты)

мл миллилитр(миллилитры)

масса/заряд соотношение массы и заряда

NBS *N*-бромсукцинимид

NMR ядерный магнитный резонанс

$Pd(amphos)_2Cl_2$ бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II)

$Pd(tBu_3P)_2$ бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0)

ppm части на миллион

PS на полимерной подложке

Rt время удерживания

s синглет

t триплет

T3P ангидрид пропанфосфоновой кислоты

TFA трифторуксусная кислота

THF тетрагидрофуран

[00262] Как видно из следующих примеров, соединения из предпочтительных вариантов осуществления синтезировали с использованием способов, описанных в данном документе, или других способов, известных из уровня техники.

[00263] Различные исходные материалы, промежуточные соединения и соединения из предпочтительных вариантов осуществления можно выделять и очищать, если это необходимо, с использованием традиционных методик, таких как осаждение, фильтрация, кристаллизация, выпаривание, перегонка и хроматография. Если не указано иное, все исходные материалы получают от коммерческих поставщиков и используют без дополнительной очистки. Соли можно получать из соединений с помощью известных процедур образования солей.

[00264] Следует понимать, что органические соединения в соответствии с предпочтительными вариантами осуществления могут демонстрировать явление таутомерии. Поскольку химические структуры в данном описании могут представлять только одну из возможных таутомерных форм, следует понимать, что предпочтительные варианты осуществления охватывают любую таутомерную форму изображенной структуры.

[00265] Если не указано иное, условия аналитической HPLC являются следующими.

Способ 2A

Колонка: Kinetex Core-Shell C18, 2,1×50 мм, 5 мкм

Температура колонки 40°C

Элюенты: A: H_20+0,1% муравьиная кислота, B: MeCN+ 0,1% муравьиная кислота

Скорость потока: 1,2 мл/мин.

Градиент: 0-1,83 мин. 5-100 B, 1,83- 2,25 мин. 100% B, 2,25-2,26 мин. 100-5% B

Способ 2.5B

Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18, 2×50 мм, 3 мкм

Температура колонки: 40°C

Элюенты: A: 2 мМ аммония бикарбоната, забуференного до pH 10, B: MeCN

Скорость потока: 1 мл/мин.

Градиент: 0-1,80 мин. 1-100% B, 1,80-2,10 мин. 100% B, 2,10-2,30 мин. 100- 1% B

Способ 3A

Колонка: Acquity UPLC CSH, C18 2,1×50 мм, 1,7 мкм

Температура колонки: 50°C

Элюенты: A: H_2O, B: MeCN, 0,1% муравьиная кислота

Скорость потока: 1 мл/мин.

Градиент: 0,2-2,5 мин. 2-98% B, 2,5-3,0 мин. 98% B

Способ 3B

Колонка: Acquity UPLC BEH, C18 2,1×50 мм, 1,7 мкм

Температура колонки: 50°C

Элюенты: A: H_2O, B: MeCN, 0,1% аммиак

Скорость потока: 1 мл/мин.

Градиент: 0,2-2,5 мин. 2-98% B, 2,5-3,0 мин. 98% B

Способ 5A

Колонка: YMC-Triart C18, 2×50 мм, 5 мкм.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Элюенты: A: H_2O, B: MeCN, C: 50% H_2O/50% MeCN+1,0% муравьиная кислота

Градиент: 0,0-4,0 мин. 0-95% B, 5% C; 4,0-4,4 мин. 95% B, 5%C; 4,4-4,5 мин. 95% A, 5% B

Способ 5B

Колонка: YMC-Triart C18, 2×50 мм, 5 мкм.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Элюенты: A: H_2O, B: MeCN, C: 50% H_2O/50% MeCN+1,0% аммиак (водн.)

Градиент: 0,0-4,0 мин. 0-95% B, 5% C; 4,0-4,4 мин. 95%B, 5% C; 4,4-4,5 мин. 95% A, 5% B

Способ 7A

Колонка: Phenomenex Kinetix-XB, C18 2,1×100 мм, 1,7 мкм

Температура колонки: 40°C

Элюенты: A: H_2O 0,1% муравьиная кислота, B: MeCN, 0,1% муравьиная кислота

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Градиент: 0-5,3,0 мин. 5-100% B, 5,3-5,8 мин. 100% B, 5,8-5,82 мин. 100-5% B, 5,82-7,00 мин. 5% B

Способ 7B

Колонка: Waters UPLC® BEH™ C18, 2,1 мм x 100 мм, колонка 1,7 мкм

Температура колонки: 40°C

Элюенты: A: 2 мМ аммония бикарбоната, забуференного до pH 10, B: MeCN

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Градиент: 0-5,3,0 мин. 5-100% B, 5,3-5,8 мин. 100% B, 5,8-5,82 мин. 100-5% B, 5,82-7,00 мин. 5% B

Способ 8A

Колонка: Acquity UPLC CSH, C18 2,1×100 мм, 1,7 мкм

Температура колонки: 50˚C

Элюенты: A: H_2O, B: MeCN, 0,1% муравьиная кислота

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Градиент: 0,5-6,5 мин. 2-98% B 6,5-7,5 мин. 98% B

Способ 8B

Колонка: Acquity UPLC BEH, C18 2,1×100 мм, 1,7 мкм

Температура колонки: 50˚C

Элюенты: A: H_2O, B: MeCN, 0,1% аммиак

Скорость потока: 0,6 мл/мин.

Градиент: 0,5-6,5 мин. 2-98% B 6,5-7,5 мин. 98% B

Способ 15A

Колонка: YMC-Triart C18, 2×50 мм, 5 мкм.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Элюенты: A: H_2O, B: MeCN, C: 50% H_2O/50% MeCN+1,0% муравьиная кислота

Градиент: 0,0-12,0 мин. 0-95% B, 5% C; 12,0-14,0 мин. 95% B, 5% C; 14,0-14,2 мин. 95% A, 5% B

Способ 15B

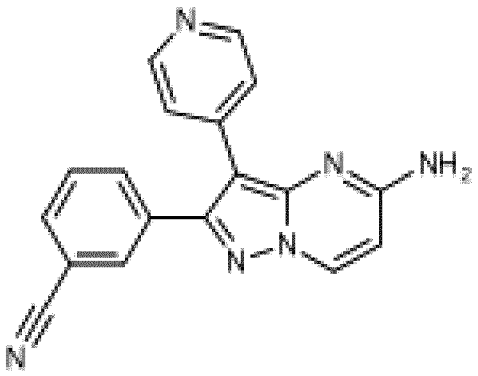
Колонка: YMC-Triart C18, 50×2 мм, 5 мкм.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Элюенты: A: H_2O, B: MeCN, C: 50% H_2O/50% MeCN+1,0% аммиак (водн.)

Градиент: 0,0-12,0 мин. 0-95% B, 5% C; 12,0-14,0 мин. 95% B, 5% C; 14,0-14,2 мин. 95% A, 5% B

Пример 1. 3-[5-Амино-3-(4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



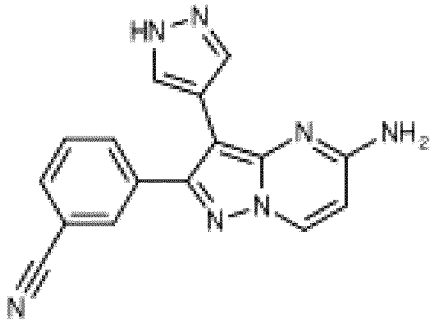
[00266] Смесь 3-(5-амино-3-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение E) (89 мг, 0,28 ммоль), 4-пиридилбороновой кислоты (52 мг, 0,42 ммоль) и K_2CO_3 (78 мг, 0,57 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) дегазировали в потоке N_2. Добавляли $Pd(tBu_3P)_2$ (14 мг, 0,03 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 120°C (баня предварительного нагрева) в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям в перемешиваемую воду (50 мл). Осадок собирали посредством фильтрации и очистку проводили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 5-10% MeOH в DCM. Полученный материал растирали в порошок с помощью MeOH (3 мл), затем с помощью EtOAc (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

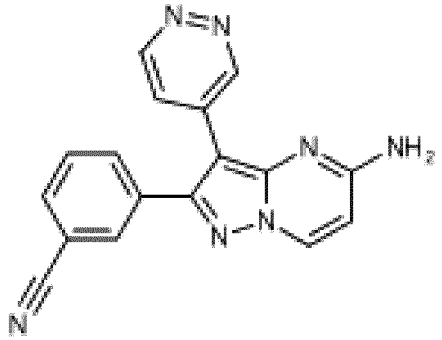
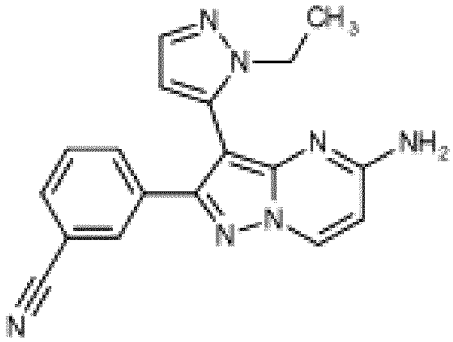
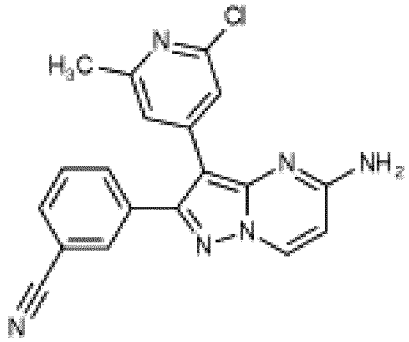
[00267] LC-MS (способ 15A): Rt 5,14 мин.; MS масса/заряд 313,2=[M+H]+

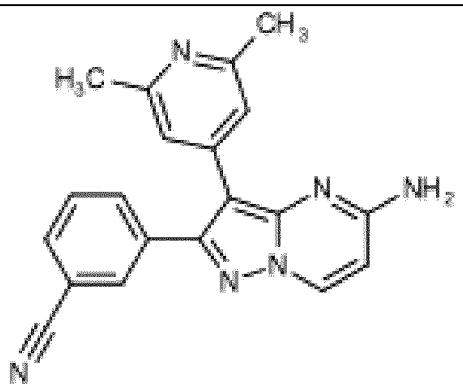
[00268] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,62 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,44 (d, J=5,5 Гц, 2H), 7,91 (t, J=3,3 Гц, 2H), 7,78 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J=5,2 Гц, 2H), 7,25 (s, 2H), 6,39 (d, J=7,5 Гц, 1H).

[00269] Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex1) получали аналогично примеру 1 из 3-(5-амино-3-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение E) и подходящей бороновой кислоты или сложного боронатного эфира.

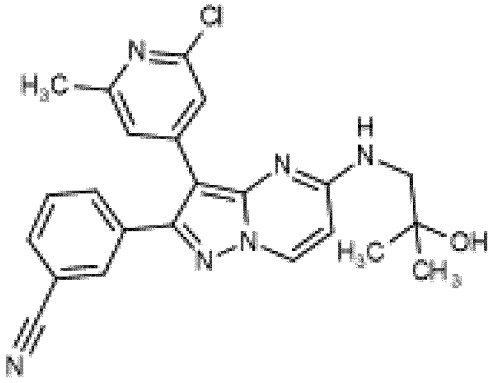
Таблица Ex1

Пр.	**Структура и название**	**Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР**
1.1	 3-[5-Амино-3-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15A): Rt 5,43 мин.; MS масса/заряд 302,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 12,81 (s, 1H), 8,54 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,93 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,81-7,57 (m, 2H), 7,51 (br s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,30 (d, J=7,5 Гц, 1H).

1.2	 3-(5-Амино-3-пиридазин-4-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 3,20 мин.; MS масса/заряд 314,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,34 (s, 1H), 9,02 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,66 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,06-7,89 (m, 2H), 7,82 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,44 (d, J=7,0 Гц, 1H).
1.3	 3-[5-Амино-3-(2-этилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 3,70 мин.; MS масса/заряд 330,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,62 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,76 (dt, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,36 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,21 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,86 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H).
1.4	 3-[5-Амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил (Полный процесс получения описан в разделе для промежуточного соединения F)	LC-MS (способ 8B): Rt 4,19 мин.; MS масса/заряд 361,1/363,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,62 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,78 (dt, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,19 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,41 (d, J=7,5 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H).

1.6	 3-[5-Амино-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 3,78 мин.; MS масса/заряд 341,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 8,05-7,81 (m, 2H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,63 (t, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,38 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 2,34 (s, 6H).

Пример 2. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



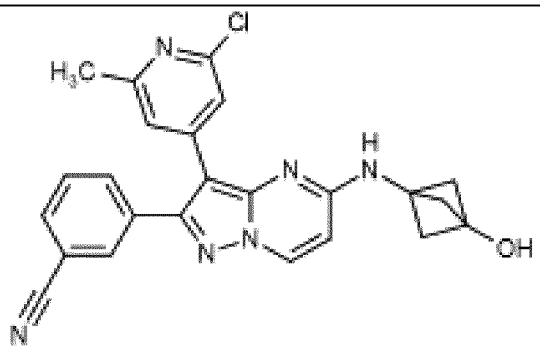
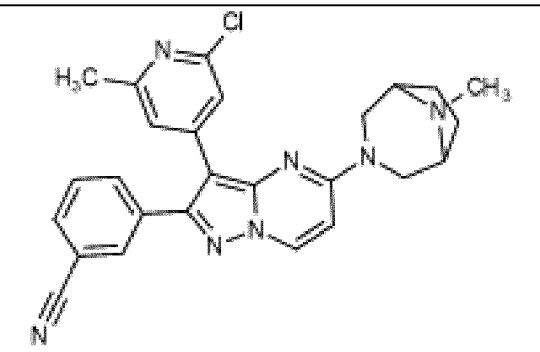
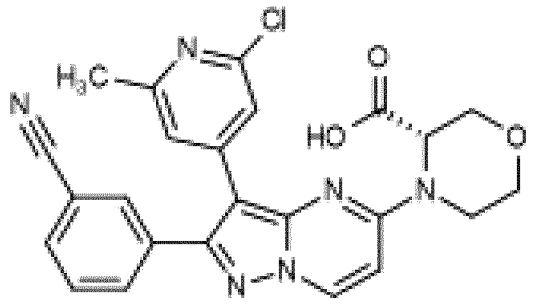
[00270] Суспензию 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) (900 мг, 2,37 ммоль), 1-амино-2-метилпропан-2-ола (316 мг, 3,55 ммоль) и DIPEA (2,06 мл, 11,83 ммоль) в NMP (15 мл) нагревали до 50°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разделяли между 90% солевым раствором (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой промывали 50% солевым раствором (3×50 мл), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Очистка неочищенного материала посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-5% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

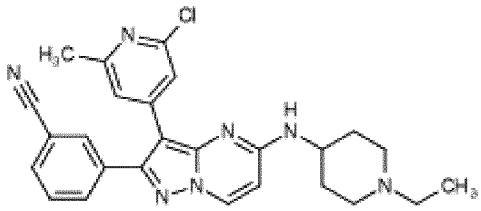
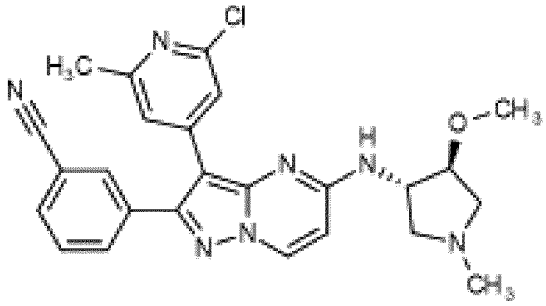
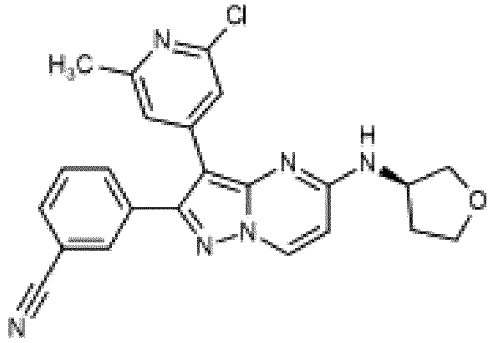
[00271] LC-MS (способ 8B): Rt 4,24 мин.; MS масса/заряд 431,2/433,2=[M-H]-

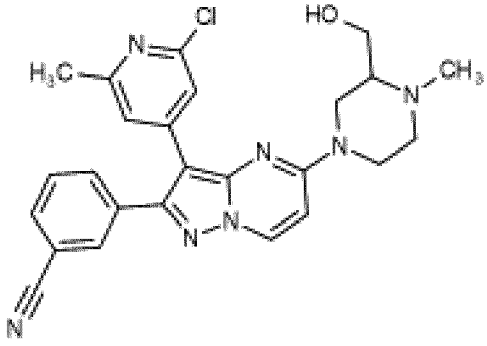
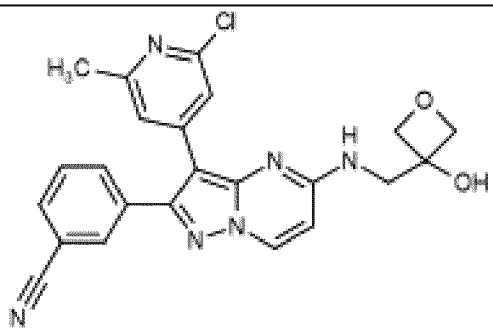
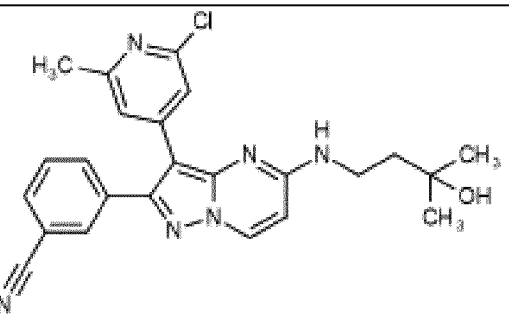
[00272] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,01-7,90 (m, 3H), 7,83 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,68 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,61 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,44 (d, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,19 (s, 6H).

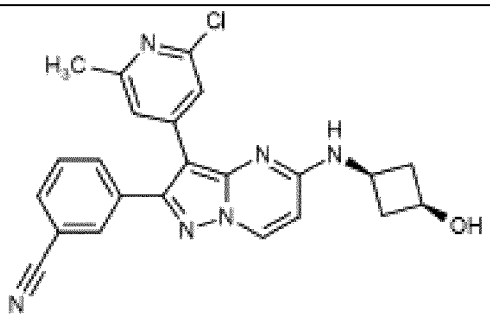
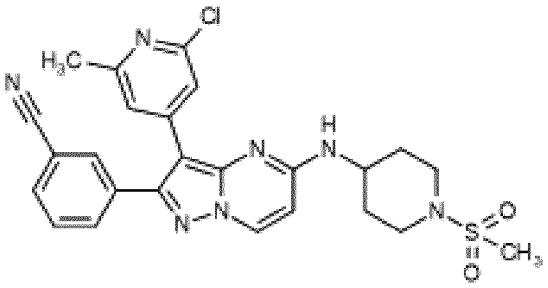
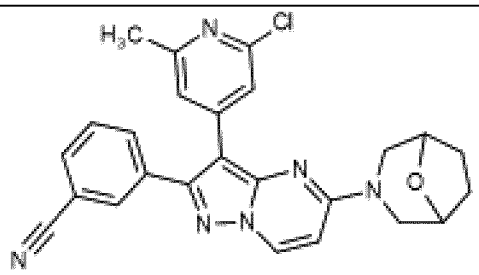
[00273] Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex2) получали аналогично примеру 2 из 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) и подходящего амина.

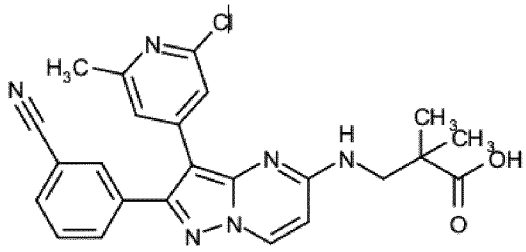
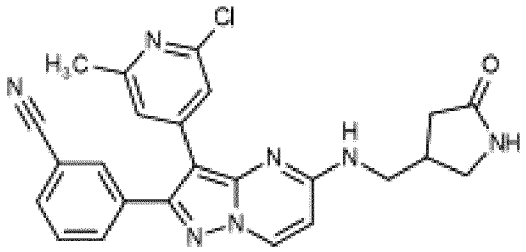
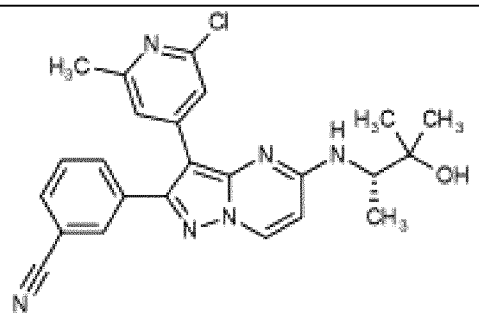
Таблица Ex2

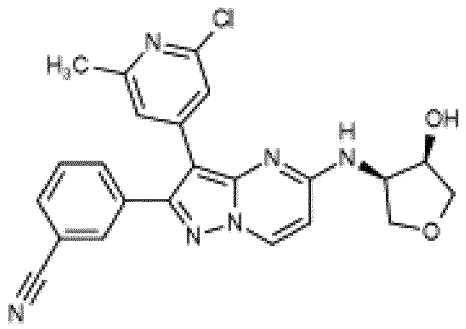
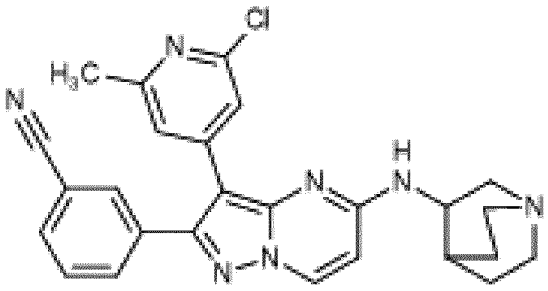
Пр.	Структура и название	Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР
2.1	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 7,32 мин.; MS масса/заряд 443,1 /445,0=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,63 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,41 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 6H)
2.2	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 5,05 мин.; MS масса/заряд 470,3 /472,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,78 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,84 (dt, J= 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,85 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 2H).
2.3	 (3S)-4-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]морфолин-3-карбоновая кислота	LC-MS (способ 7A): Rt 3,06 мин.; MS масса/заряд 475,2/477,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,89 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,97 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,84 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,36 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,07-3,96 (m, 2H), 3,79 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3,65-3,54 (m, 2H), 2,37 (s, 3H). Протон карбоновой кислоты не наблюдали.

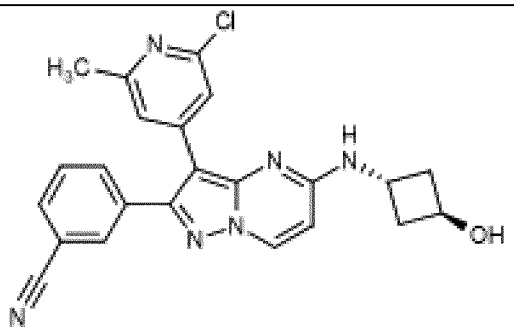
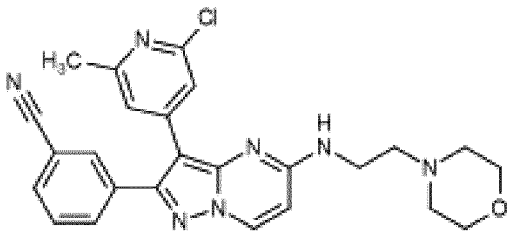
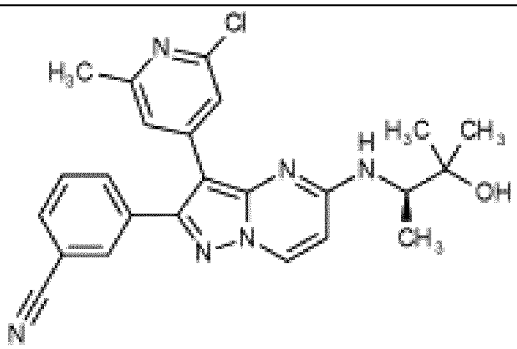
2.4	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-этил-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 7B): Rt 3,75 мин.; MS масса/заряд 472,4/474,3=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,98 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,96 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,84 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,42 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 2,91 (d, J=11,8 Гц, 2H), 2,35 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 4H), 1,49 (dq, J=12,3, 6,7, 3,9 Гц, 2H), 1,01 (t, J=7,2 Гц, 3H).
2.5	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 2A): Rt 2,32 мин.; MS масса/заряд 474,3/476,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,60 (d, *J*= 7,5 Гц, 1H), 8,19 (d, *J*= 7,0 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,81 (dt, J= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,68 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,51 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,99 (dd, *J*= 9,9, 6,7 Гц, 1H), 2,85 (dd, *J*= 9,5, 6,5 Гц, 1H), 2,56 (dd, *J*= 9,7, 3,6 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33-2,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).
2.6	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 7,88 мин.; MS масса/заряд 431,1/433,0=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,62 (d, *J*= 7,5 Гц, 1H), 8,19 (d, *J*= 5,3 Гц, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,84 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,46 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,97 (dd, *J*= 9,1, 5,9 Гц, 1H), 3,88 (q, J= 7,6 Гц, 1H), 3,81-3,73 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H).

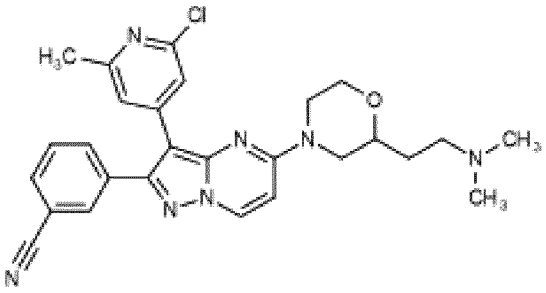
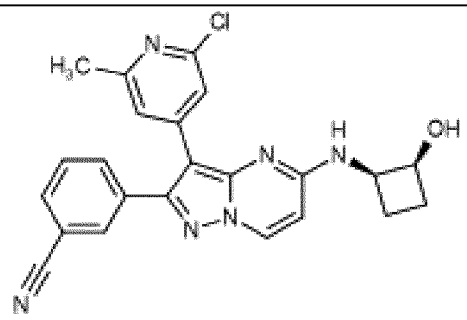
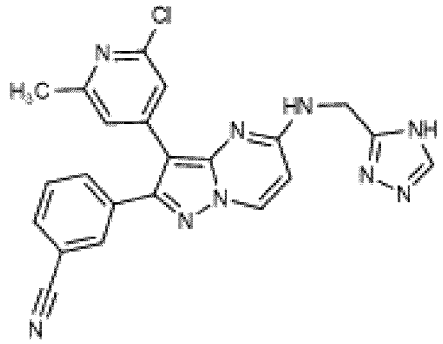
2.7	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 4,38 мин.; MS масса/заряд 474,2/476,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,78 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,99 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,97 (dt, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,84 (dt, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,91 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,68 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,85 (dd, J=12,0, 3,0 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (td, J=11,5, 3,2 Гц, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H).
2.8	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 6,87 мин.; MS масса/заряд 447,1/449,1=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,62 (d, *J*= 7,5 Гц, 1H), 8,10 (br s, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,83 (dd, *J*= 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,58 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,52-4,46 (m, 4H), 3,83 (d, *J*= 5,7 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H).
2.9	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидрокси-3-метилбутил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8A): Rt 4,63 мин.; MS масса/заряд 447,3/449,3=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,56 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 7,99-7,91 (m, 3H), 7,83 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,41 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,55-3,47 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

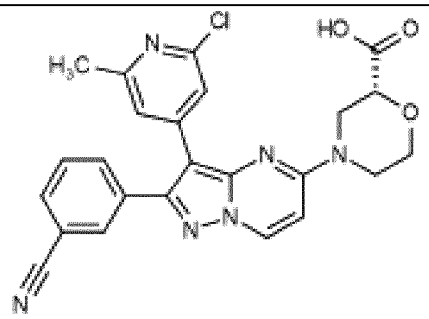
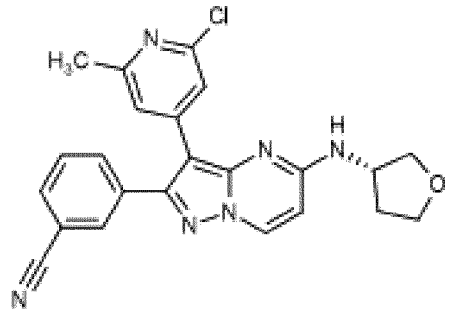
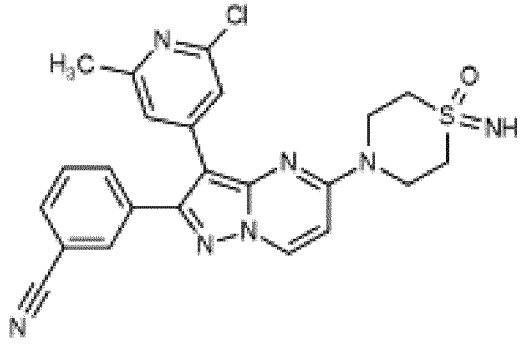
2.10	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(*цис*-3-гидроксициклобутил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 7,20 мин.; MS масса/заряд 431,1/433,0=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,59 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 8,20 (d, *J*= 5,4 Гц, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,83 (dt, J= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,41 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 5,21 (br s, 1H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,88-3,74 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,89-1,77 (m, 2H).
2.11	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-метилсульфонил-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 7A): Rt 3,38 мин.; MS масса/заряд 522,2/524,1=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,96 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,83 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,45 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,62 (dt, J=12,3, 3,3 Гц, 2H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (d, J=10,5 Гц, 2H), 1,65-1,52 (m, 2H).
2.12	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 5,07 мин.; MS масса/заряд 457,2/459,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,81 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 8,03-7,90 (m, 2H), 7,83 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,86 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,16-4,01 (m, 2H), 3,21 (d, *J*= 11,9 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H).

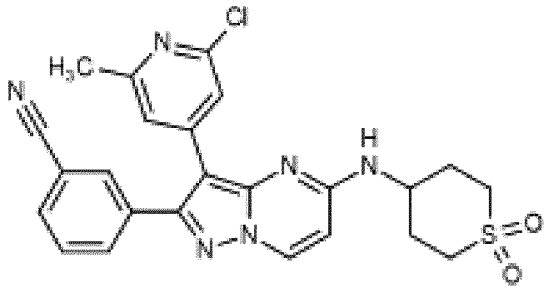
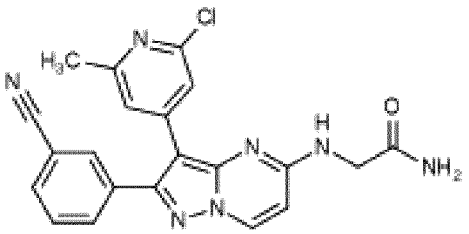
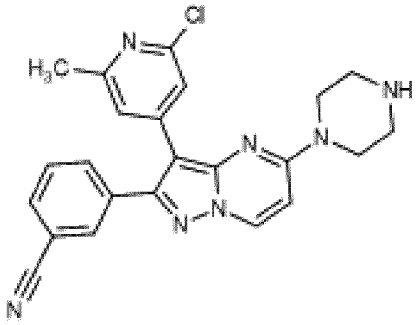
2.13	 3-[[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]-2,2-диметилпропановая кислота	LC-MS (способ 7A): Rt 3,33 мин.; MS масса/заряд 461,2/463,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,98 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,96 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,92 (t, J=5,9 Гц, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=4,7 Гц, 2H), 6,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,67 (d, J=6,1 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,20 (s, 6H). Протон карбоновой кислоты не наблюдали.
2.14	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(5-оксопирролидин-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 7A): Rt 2,93 мин.; MS масса/заряд 458,2/460,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,60 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,15 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,83 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,45 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,39 (dd, J=9,6, 8,2 Гц, 1H), 3,06 (dd, J=9,6, 5,2 Гц, 1H), 2,85 (dt, J=13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,36-2,28 (m, 4H), 2,01 (dd, J=16,6, 6,2 Гц, 1H).
2.15	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 7,95 мин.; MS масса/заряд 447,3/449,1=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,56 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,83 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,60 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,21-4,09 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,23-1,19 (m, 6H), 1,18 (s, 3H).

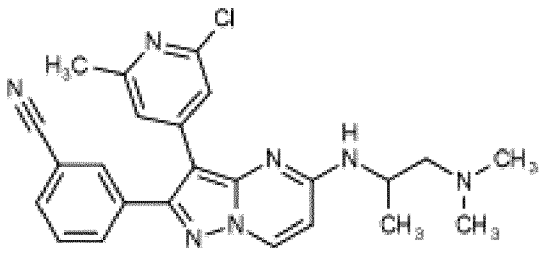
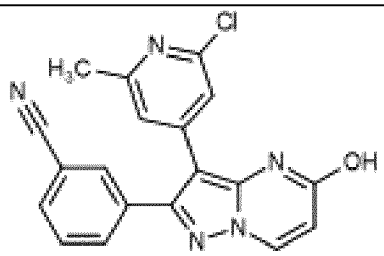
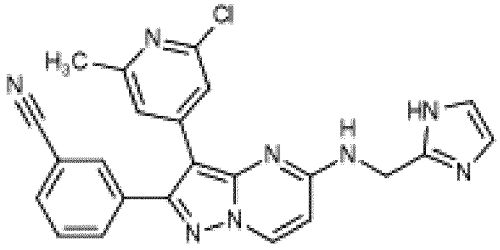
2.16	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 4,12 мин.; MS масса/заряд 447,2/449,1=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,64 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,92 (d, *J*= 6,2 Гц, 1H), 7,84 (dt, J= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,71 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 5,45 (d, *J*= 4,2 Гц, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,39 (p, J= 6,9 Гц, 1H), 4,12 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 3,98 (dd, *J*= 9,5, 4,5 Гц, 1H), 3,70 (dd, *J*= 9,5, 2,4 Гц, 1H), 3,63 (t, J= 8,2 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H).
2.17	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(хинуклидин-3-иламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 2A): Rt 2,37 мин.; MS масса/заряд 470,3/472,3=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,75 (d, J=7,9 Гц, 0,6H), 8,70 (d, J=7,9 Гц, 0,4H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,83 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,96 (d, J=8,0 Гц, 0,6H), 6,83 (d, J=8,0 Гц, 0,4H), 4,84-4,56 (m, 1H), 4,02-3,87 (m, 1H), 3,84-3,68 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,34 (d, J=4,5 Гц, 2H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,05-1,72 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,41-1,26 (m, 1H). 1 протон не наблюдали.

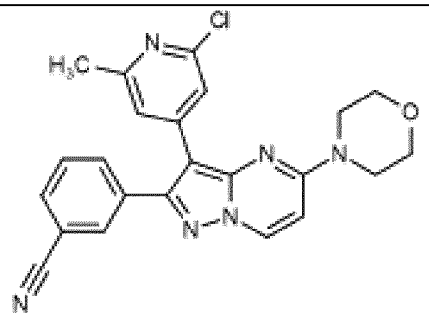
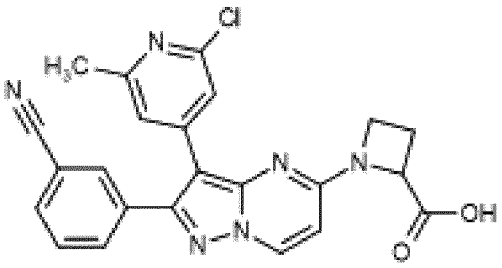
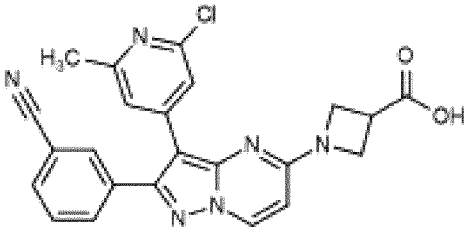
2.18	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(*транс*-3-гидроксициклобутил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 3,93 мин.; MS масса/заряд 431,5/433,1=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,59 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 8,20 (d, *J*= 5,0 Гц, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,83 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,41 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 5,13 (d, *J*= 5,6 Гц, 1H), 4,36 (apr h, J= 6,1 Гц, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (apr t, J= 6,2 Гц, 4H).
2.19	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-морфолиноэтиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 7A): Rt 2,12 мин.; MS масса/заряд 474,3/476,3=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,99-7,90 (m, 3H), 7,82 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,47 (d, J=7,5 Гц, 1H), 3,59-3,51 (m, 6H), 2,56 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,47-2,43 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).
2.20	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 4,67 мин.; MS масса/заряд 447,2/449,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,56 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,83 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 8,0 Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,60 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,22-1,19 (m, 6H), 1,18 (s, 3H).

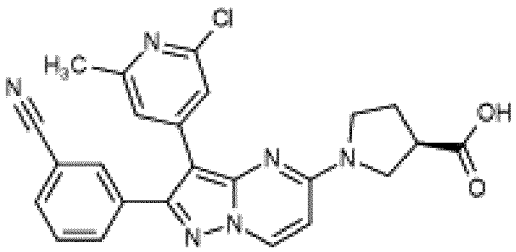
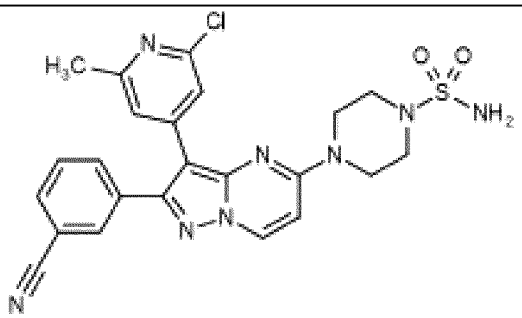
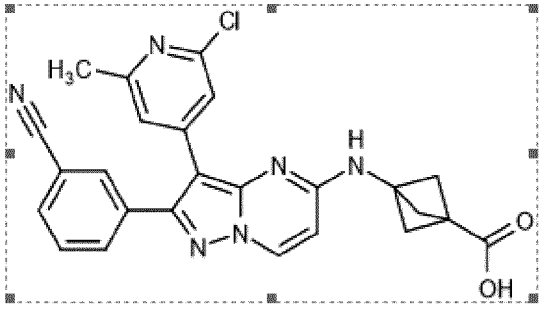
2.21	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[2-[2-(диметиламино)этил]морфолин-4-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 9,38 мин.; MS масса/заряд 502,3/504,1=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,86 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,99 (dt, J= 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (dt, J= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,72 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,98 (d, *J*= 8,0 Гц, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,00 (d, *J*= 11,3 Гц, 1H), 3,56 (td, *J*= 11,7, 2,9 Гц, 2H), 3,25-3,11 (m, 1H), 2,88 (t, J= 11,8 Гц, 1H), 2,40-2,32 (m, 5H), 2,15 (s, 6H), 1,67 (q, J= 7,1 Гц, 2H).
2.22	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R,2S)-2-гидроксициклобутил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 7,68 мин.; MS масса/заряд 431,1/433,0=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,59 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 8,02-7,93 (m, 3H), 7,83 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (td, *J*= 7,7, 0,7 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,67 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 5,28 (dd, *J*= 4,8, 1,3 Гц, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H).
2.23	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4H-1,2,4-триазол-3-илметиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 3,85 мин.; MS масса/заряд 442,2/444,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 13,80 (s, 1H), 8,64 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99-7,89 (m, 2H), 7,81 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 7,68 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,57 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,68 (d, *J*= 3,7 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H).

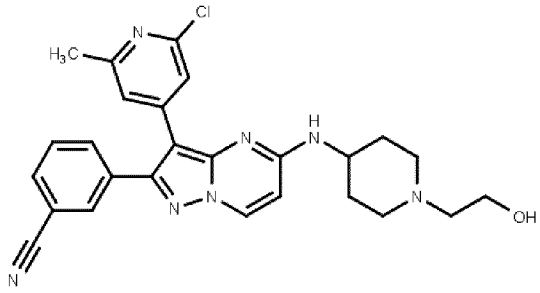
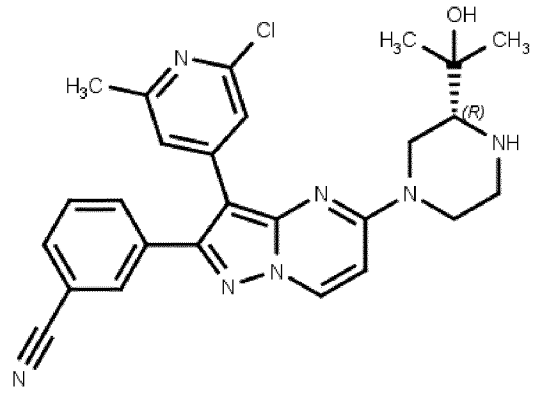
2.24	 (2R)-4-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолин-2-карбоновая кислота	LC-MS (способ 8A): Rt 4,51 мин.; MS масса/заряд 475,3/477,3=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 13,20 (br s, 1H), 8,84 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,84 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,96 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 4,03 (t, J= 14,6 Гц, 2H), 3,66 (t, J= 9,8 Гц, 1H), 3,57-3,45 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).
2.25	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 7,84 мин.; MS масса/заряд 431,1/433,0=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,62 (d, *J*= 7,5 Гц, 1H), 8,20 (d, *J*= 5,3 Гц, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,84 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,46 (d, *J*= 7,5 Гц, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 3,97 (dd, *J*= 9,1, 5,8 Гц, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H).
2.26	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1-имино-1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 3,94 мин.; MS масса/заряд 478,1/480,1=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,91 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,84 (dt, J= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,26 (t, J= 1,0 Гц, 1H), 7,08 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 4,44-4,33 (m, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,21-3,12 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).

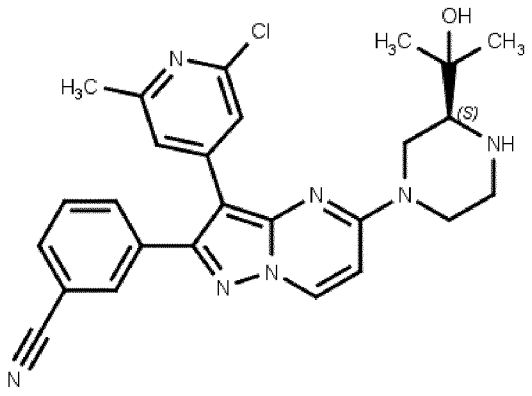
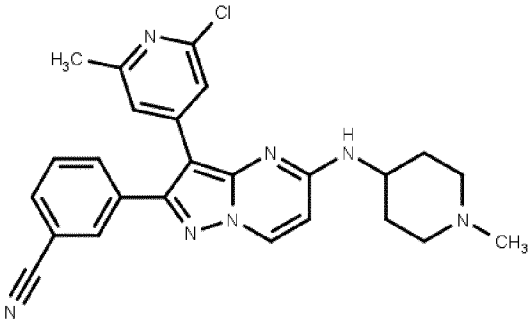
2.27	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1,1-диоксотиан-4-ил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 7B): Rt 3,13 мин.; MS масса/заряд 493,3/495,3=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,64 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,96 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,83 (dt, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,45 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,49-3,34 (m, 2H), 3,21 (d, J=14,7 Гц, 2H), 2,45-2,37 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H).
2.28	 2-[[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]ацетамид	LC-MS (способ 7B): Rt 2,52 мин.; MS масса/заряд 418,4/420,3=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (dt, J=6,8, 1,5 Гц, 2H), 7,81 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J=5,5 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H).
2.29	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 4,49 мин.; MS масса/заряд 430,3/432,3= [M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,77 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,83 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,74-3,64 (m, 4H), 2,85-2,76 (m, 4H), 2,34 (s, 3H). Протон NH не наблюдали.

2.30	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[2-(диметиламино)-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 7B): Rt 3,68 мин.; MS масса/заряд 446,4/448,3=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,81 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,43 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,27 (dt, J=13,4, 6,9 Гц, 1H), 2,40 (dd, J=11,9, 6,5 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (dd, J=11,9, 7,8 Гц, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,23 (d, J=6,5 Гц, 3H).
2.31	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-гидрокси-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил (побочный продукт реакции)	LC-MS (способ 7A): Rt 2,62 мин.; MS масса/заряд 362,1/364,1=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,40 (s, 1H), 8,65 (d, *J*= 6,6 Гц, 1H), 7,90 (dt, J= 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (d, *J*= 8,0 Гц, 1H), 7,62 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 2,39 (s, 3H).
2.32	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1H-имидазол-2-илметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 7A): Rt 2,11 мин.; MS масса/заряд 441,2/443,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,93 (s, 1H), 8,64 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 8,36 (br.s, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,81 (dt, J= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,07 (br.s, 1H), 6,87 (br.s, 1H), 6,57 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

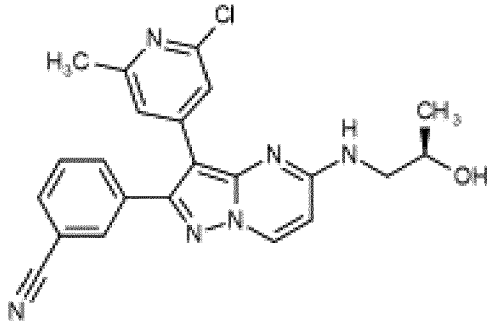
2.33	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-морфолино-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8A): Rt 4,97 мин.; MS масса/заряд 431,3 /433,3=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,84 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 8,03-7,93 (m, 2H), 7,84 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 6,95 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 3,77-3,72 (m, 8H), 2,36 (s, 3H).
2.34	 1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]азетидин-2-карбоновая кислота	LC-MS (способ 7A): Rt 2,99 мин.; MS масса/заряд 445,2/447,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,84-8,74 (m, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,84 (dt, J= 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,48 (d, *J*= 7,4 Гц, 1H), 5,00-4,78 (m, 1H), 4,26-4,07 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 4H). Протон карбоновой кислоты не наблюдали.
2.35	 1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]азетидин-3-карбоновая кислота	LC-MS (способ 7A): Rt 3,03 мин.; MS масса/заряд 445,1/447,1=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,79 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,82 (dt, J= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,48 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,37 (t, J= 8,9 Гц, 2H), 4,24 (t, J= 6,5 Гц, 2H), 3,61 (tt, J= 8,9, 5,8 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H). Протон карбоновой кислоты не наблюдали.

2.36	 (3R)-1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пирролидин-3-карбоновая кислота	LC-MS (способ 7A): Rt 3,18 мин.; MS масса/заряд 459,2/461,1=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,76 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,98 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,96 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,83 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,67-6,58 (m, 1H), 3,87-3,58 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 2H). Протон карбоновой кислоты не наблюдали.
2.37	 4-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-сульфонамид	LC-MS (способ 15B): Rt 7,62 мин.; MS масса/заряд 509,1/511,1=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,87 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,84 (dt, J= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,33 (d, *J*= 1,3 Гц, 1H), 7,27 (d, *J*= 1,2 Гц, 1H), 7,00 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 6,89 (br s, 2H), 3,92-3,86 (m, 4H), 3,13-3,08 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).
2.38	 3-[[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота (получено с применением промежуточного соединения I)	LC-MS (способ 7A): Rt 3,06 мин.; MS масса/заряд 471,2/473,1= [M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,65 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,96 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,85 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,39 (d, J=7,4 Гц, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,36 (s, 3H). Протон карбоновой кислоты не наблюдали.

2.39	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 3,72 мин.; MS масса/заряд 488,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,59 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,02-7,91 (m, 3H), 7,84 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,43 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (d, J=42,4 Гц, 4H), 1,54 (s, 2H).
2.40	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3R)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил (получено с применением промежуточного соединения ZH)	LC-MS (способ 8B): Rt 3,71 мин.; MS масса/заряд 488,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,84 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J= 9,0 Гц, 2H), 6,92 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,09 (d, J= 11,9 Гц, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

2.41	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил (получено с применением промежуточного соединения ZI)	LC-MS (способ 8B): Rt 4,39 мин.; MS масса/заряд 488,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,76 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,69 (apr t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,91 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,08 (br d, J= 11,9 Гц, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,17 (s, 3H)
2.42	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-метил-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 4,49 мин.; MS масса/заряд 458,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J= 6,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,42 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 3,78 (s, 1H), 2,81 (d, J= 9,6 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 4H), 1,59-1,46 (m, 2H).

Пример 3. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(2R)-2-гидроксипропил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



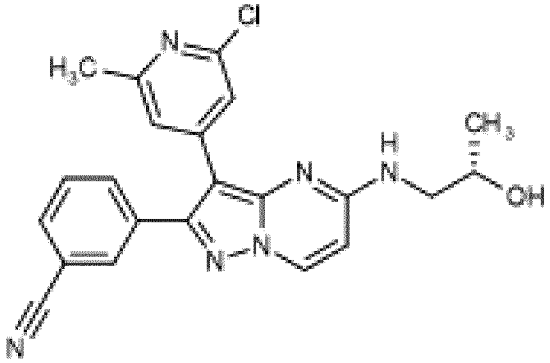
[00274] (2*R*)-1-Аминопропан-2-ол (0,08 мл, 1,05 ммоль) добавляли в 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил (промежуточное соединение C) (100 мг, 0,26 ммоль) в DMF (1 мл) и перемешивали при 60°C в течение 45 мин. Обеспечивали охлаждение полученной смеси до комнатной температуры и добавляли по каплям в перемешиваемую воду (20 мл). EtOAc (50 мл) добавляли и водный слой отделяли. Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Очистка неочищенного материала посредством хроматографии с обращенной фазой с элюированием 40-50% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) с последующей очисткой посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-8% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

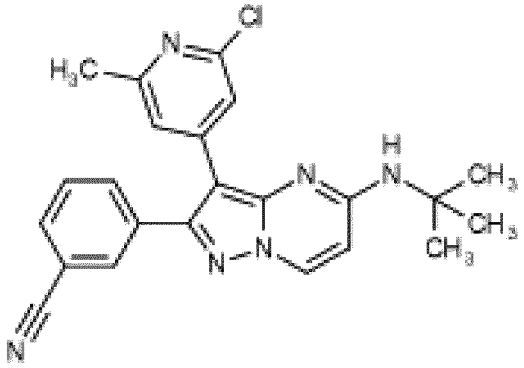
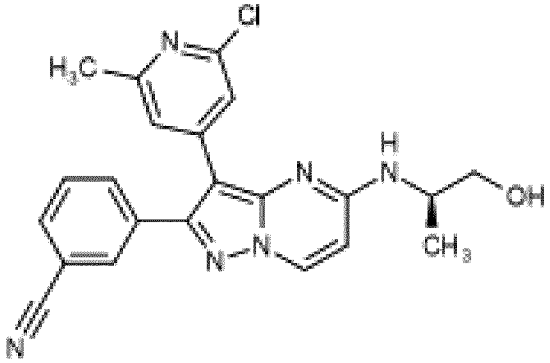
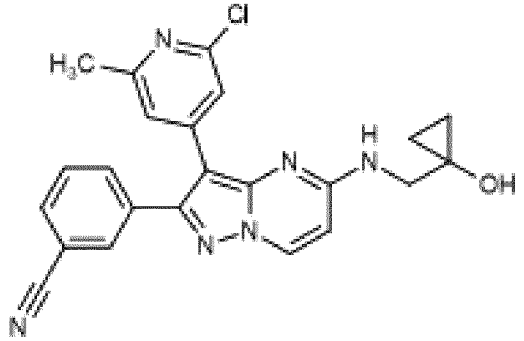
[00275] LC-MS (способ 15B): Rt 7,23 мин.; MS масса/заряд 419,2/421,1=[M+H]+

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,84 (dt, *J*=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,53 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,83 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,22 (dt, *J*=13,0, 6,1 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,16 (d, *J*=6,2 Гц, 3H).

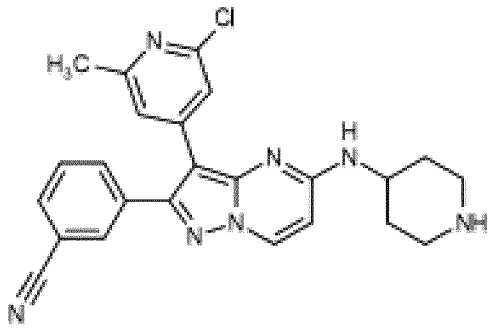
[00276] Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex3) получали аналогично примеру 3 из 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) и подходящего амина.

Таблица Ex3

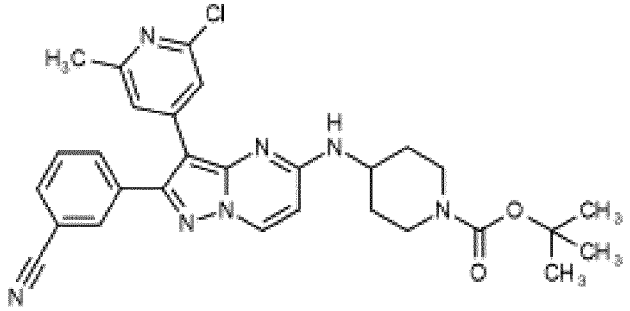
Пр.	**Структура и название**	**Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР**
3.1	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(2S)-2-гидроксипропил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 7,28 мин.; MS масса/заряд 419,1/421,0=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,58 (d, *J*= 7,5 Гц, 1H), 8,11-8,01 (m, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,83 (dt, *J*= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,53 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,83 (d, *J*= 4,8 Гц, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,16 (d, *J*= 6,3 Гц, 3H).

Пр.	Структура и название	Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР
3.2	 3-[5-(*трет*-Бутиламино)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 9,42 мин.; MS масса/заряд 417,2/419,0=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,84 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,70 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,47 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).
3.3	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 7,30 мин.; MS масса/заряд 419,1/421,0=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,69 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,50 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,55 (d, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,24 (d, *J*=6,6 Гц, 3H).
3.4	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-гидроксициклопропил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 7,44 мин.; MS масса/заряд 431,1/433,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,58 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 8,18-8,10 (m, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,82 (dt, *J*= 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,57 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,57 (d, *J*= 5,4 Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,65 (s, 4H).

Пример 4. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4-пиперидиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил



[00277] Стадия 1. *трет*-Бутил-4-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



[00278] *трет*-Бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (69 мг, 0,34 ммоль) добавляли в суспензию DIPEA (0,06 мл, 0,34 ммоль) и 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) (100 мг, 0,26 ммоль) в DMF (1 мл) и обеспечивали перемешивание при 60°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь добавляли по каплям в перемешиваемую воду (20 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывая водой (2×5 мл). Твердое вещество подвергали азеотропной перегонке из ацетона (20 мл) и очистка посредством обращенной фазы с элюированием градиентом 40-65% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00279] LC-MS (способ 5B): Rt 3,89 мин.; MS масса/заряд 544,2=[M+H]+

[00280] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,03-7,93 (m, 3H), 7,86 (dt, *J*=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,72 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,45 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,06-3,94 (m, 3H), 2,97 (br s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 11H).

[00281] Стадия 2. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4-пиперидиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

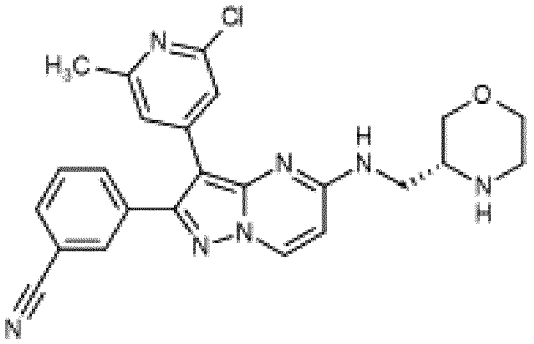
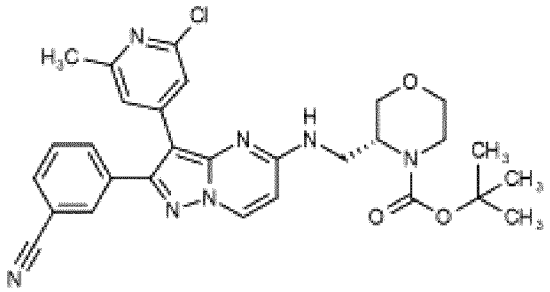
[00282] 4 M HCl в 1,4-диоксане (0,55 мл, 2,19 ммоль) добавляли в суспензию *трет*-бутил-4-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (стадия 1) (119 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (0,50 мл) и обеспечивали перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и очистка посредством обращенной фазы с элюированием градиентом 5-60% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

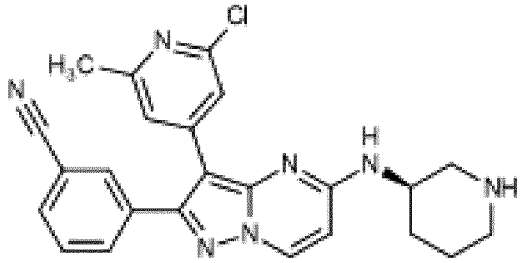
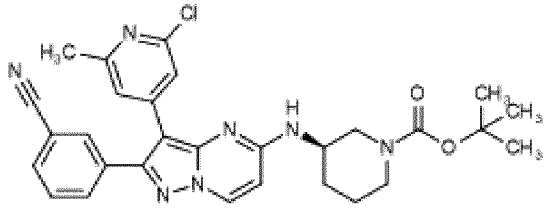
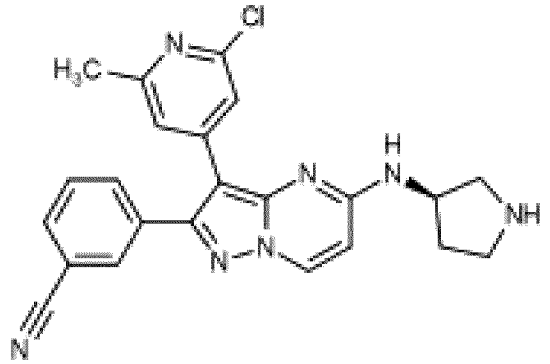
[00283] LC-MS (способ 8B): Rt 4,78 мин.; MS масса/заряд 444,2/446,2=[M+H]+

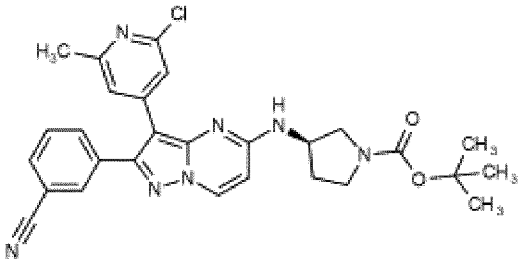
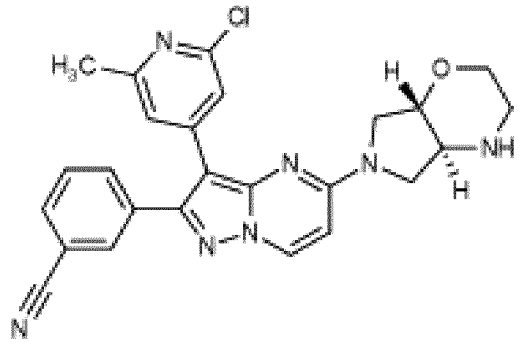
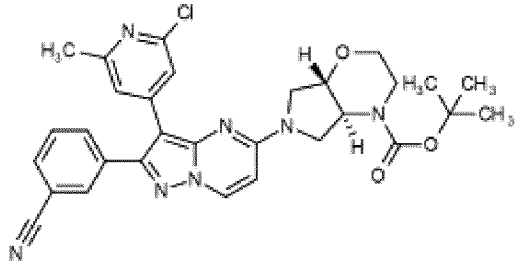
[00284] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,92 (d, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,85 (dt, *J*=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,43 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,45-1,29 (m, 2H). Протон NH не наблюдали.

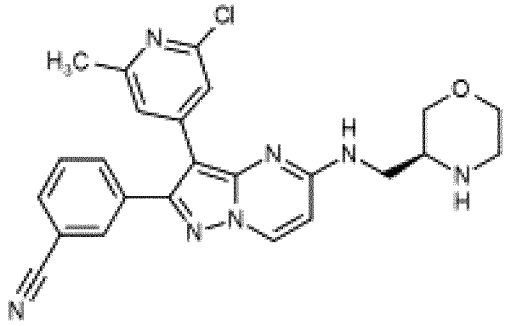
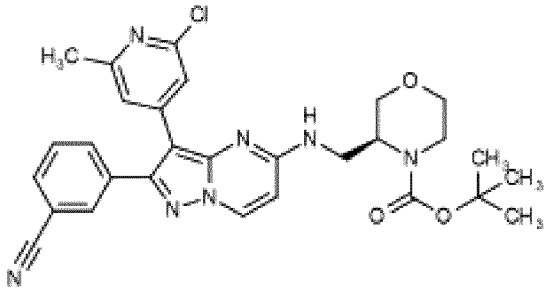
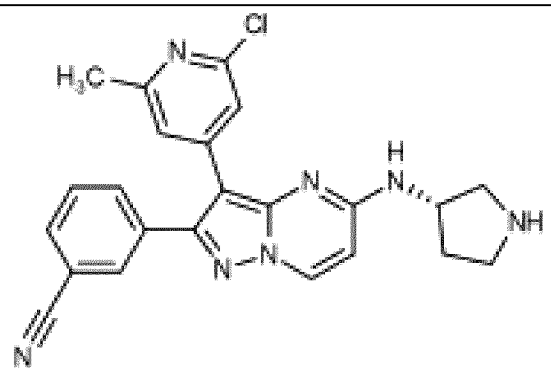
[00285] Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex4) получали аналогично примеру 4 из 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) и подходящего амина (стадия 1) с последующим удалением защитной группы с использованием 4 M HCl/диоксана (стадия 2).

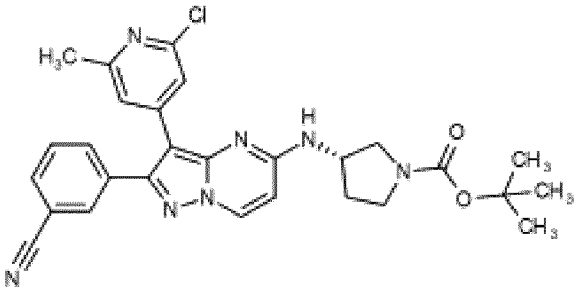
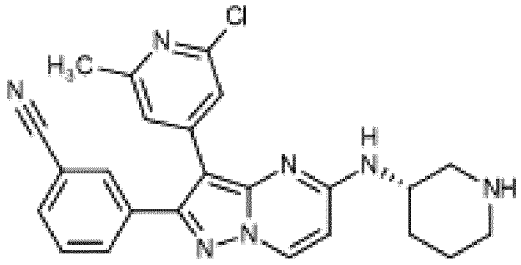
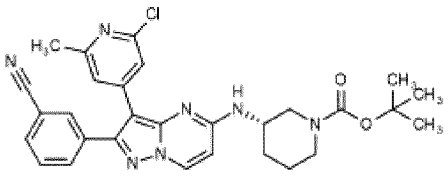
Таблица Ex4

Пр.	**Структура и название**	**Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР**
4.1	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-морфолин-3-ил]метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3R)-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилата	LC-MS (способ 15B): Rt 6,98 мин.; MS масса/заряд 460,2/462,1=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,60 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 8,05-7,93 (m, 3H), 7,83 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,47 (d, *J*= 7,5 Гц, 1H), 3,78 (dd, *J*= 10,8, 3,0 Гц, 1H), 3,65 (dt, J= 10,9, 2,8 Гц, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,27 (dd, *J*= 13,3, 6,2 Гц, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,81 (dt, J= 12,1, 2,7 Гц, 1H), 2,73 (ddd, *J*= 12,3, 10,3, 3,2 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H). Протон NH не наблюдали. <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 5B): Rt 3,39 мин.; MS масса/заряд 560,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,63 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,69 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,48-7,36 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,51-4,23 (m, 2H), 3,89-3,75 (m, 3H), 3,73-3,50 (m, 3H), 3,27-3,11 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,39-0,96 (m,

		9H).
4.2	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-3-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата	LC-MS (способ 7A): Rt 2,29 мин.; MS масса/заряд 444,3/446,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,56 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,68 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,46 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,81 (dd, J=12,1, 3,8 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 2H). 2 алкильных протона под пиком DMSO, как показано в HSQC, 1 протон NH не наблюдали. <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 7A): Rt 4,30 мин.; MS масса/заряд 544,3/546,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,26 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,18 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,31-5,18 (m, 1H), 3,69-3,47 (m, 4H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).
4.3	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-пирролидин-3-	LC-MS (способ 15A): Rt 6,61 мин.; MS масса/заряд 430,2/432,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,58 (d, *J*= 7,5 Гц, 1H), 8,02 (d, *J*= 5,6 Гц, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,84 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,44 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,15 (dd, *J*= 11,5, 6,8 Гц, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,86-

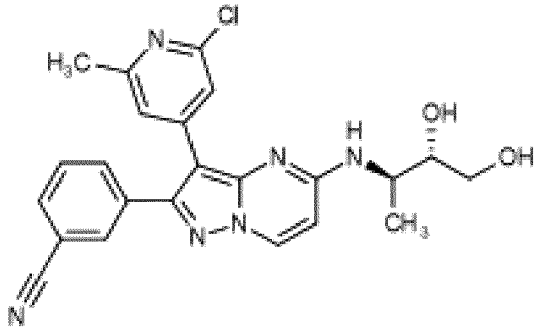
	ил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилата	2,75 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H). Протон NH не наблюдали. <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 3B): Rt 2,80 мин.; MS масса/заряд 530,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,64 (d, *J*= 7,5 Гц, 1H), 8,18 (d, *J*= 5,3 Гц, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 6,47 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,82-3,63 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,37-3,25 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,47-1,36 (m, 9H).
4.4	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[рац-(4aS,7aS)-3,4,4a,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил Получен с помощью:  *трет*-бутил-рац-(4aS,7aS)-6-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-	LC-MS (способ 15B): Rt 7,31 мин.; MS масса/заряд 472,1/474,0=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,90 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,82 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,98 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 4,06 (dd, *J*= 10,5, 6,7 Гц, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,25-3,02 (m, 4H), 2,77 (t, J= 9,9 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H). Протон NH не наблюдали. <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 5A): Rt 3,53 мин.; MS масса/заряд 572,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,94 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,69 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,04 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 4,23-4,11

	цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-карбоксилата	(m, 2H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).
4.5	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-морфолин-3-ил]метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3S)-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилата	LC-MS (способ 15B): Rt 7,01 мин.; MS масса/заряд 460,1/462,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (br s, 1H), 8,67 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,82 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,55 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,88 (dt, J= 12,3, 3,3 Гц, 1H), 3,81-3,52 (m, 5H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,04 (ddd, *J*= 13,4, 10,4, 3,7 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H). Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 5B): Rt 3,37 мин.; MS масса/заряд 560,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,62 (br s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,83 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 6,45 (br s, 1H), 4,45-4,27 (m, 2H), 3,89-3,76 (m, 3H), 3,75-3,51 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,42-0,90 (m, 9H).
4.6	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-пирролидин-3-	LC-MS (способ 15B): Rt 9,60 мин.; MS масса/заряд 430,1/432,0=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,61 (d, *J*= 7,5 Гц, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,84 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,45 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,21 (dd, *J*= 11,4, 6,5 Гц, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,95-2,85

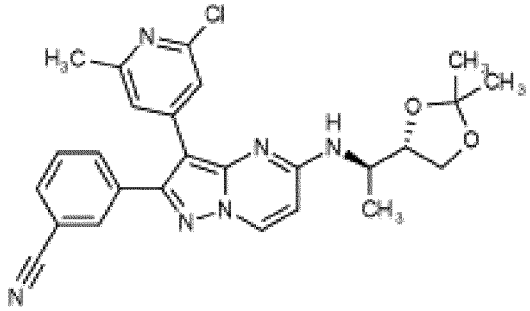
	ил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилата	(m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,10 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 1H). Протон NH не наблюдали. <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 5B): Rt 3,72 мин.; MS масса/заряд 530,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,64 (d, *J*= 7,5 Гц, 1H), 8,21-8,17 (m, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,85 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 6,46 (d, *J*= 7,6 Гц, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 3,81-3,63 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 9H).
4.7	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-3-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата	LC-MS (способ 7A): Rt 2,28 мин.; MS масса/заряд 444,3/446,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,57 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,83 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,46 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 2H). 2 алкильных протона под пиком DMSO, как показано в HSQC, 1 протон NH не наблюдали. <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 7A): Rt 4,30 мин.; MS масса/заряд 544,3/546,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,96 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,72 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,52 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,18 (d, J=7,1 Гц,

		1H), 5,30 (br.s, 1H), 3,73-3,44 (m, 4H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,03-1,87 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Пример 4,8. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



[00286] Стадия 1. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



[00287] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, стадия 1, из 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) и (1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этанамина.

[00288] LC-MS (способ 5B): Rt 3,84 мин.; MS масса/заряд 489,2/491,1=[M+H]+

[00289] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,60 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,69 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,50 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,03 (dd, J= 8,2, 6,2 Гц, 1H), 3,72 (dd, J= 8,2, 6,2 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,21 (d, J= 6,0 Гц, 3H).

[00290] Стадия 2. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

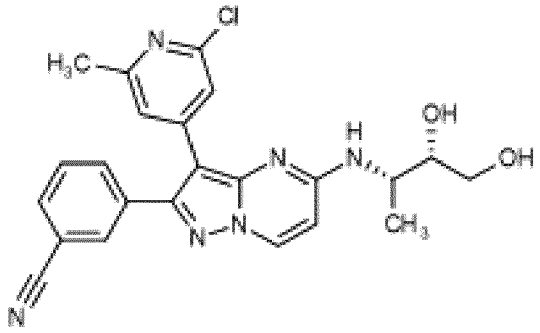
[00291] В суспензию 3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (стадия 1) (49,1 мг, 0,1000 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 2 M водный раствор HCl (0,5 мл, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь разделяли между этилацетатом (15 мл) и водой (15 мл). Органический слой разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью этилацетата

(2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 2-10% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

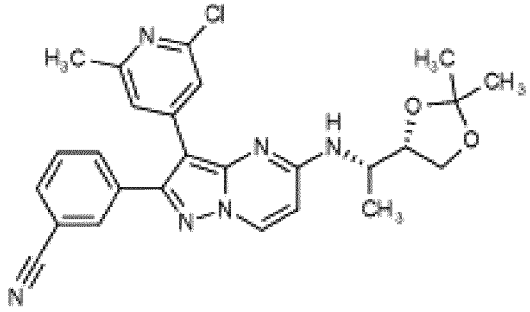
[00292] LC-MS (способ 8B): Rt 4,06 мин.; MS масса/заряд 449,2/451,2=[M+H]+

[00293] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,56 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,83 (d, J= 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,62 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 5,03 (d, J= 4,7 Гц, 1H), 4,56 (t, J= 5,5 Гц, 1H), 4,40-4,26 (m, 1H), 3,65-3,54 (m, 1H), 3,38 (t, J= 6,0 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,26 (d, J= 6,7 Гц, 3H).

Пример 4.9. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



[00294] Стадия 1. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



[00295] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, стадия 1, из 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) и (1S)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этанамина.

[00296] LC-MS (способ 5B): Rt 2,29 мин.; MS масса/заряд 489,4/491,1=[M+H]+

[00297] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,92 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 7,83 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,45 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 4,25 (q, J= 7,1 Гц, 1H), 4,15 (q, J= 6,2 Гц, 1H), 4,04 (dd, J= 8,4, 6,5 Гц, 1H), 3,85 (dd, J= 8,4, 5,5 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (d, J= 6,6 Гц, 3H).

[00298]

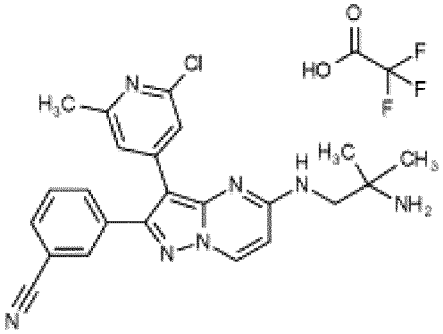
[00299] Стадия 2. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

[00300] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4.8, стадия 2, из 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (стадия 1) и 2 М водного раствора HCl.

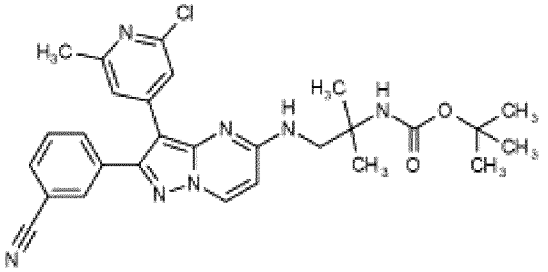
[00301] LC-MS (способ 8B): Rt 4,01 мин.; MS масса/заряд 449,2/451,2=[M+H]+

[00302] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,57 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,70 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,52 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 4,86 (d, J= 5,3 Гц, 1H), 4,60 (t, J= 5,4 Гц, 1H), 4,30-4,17 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,43 (t, J= 5,9 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,18 (d, J= 6,7 Гц, 3H).

Пример 4.10. [5-[(2-Амино-2-метилпропил)амино]-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила трифторацетат



[00303] Стадия 1. трет-Бутил-N-[2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]-1,1-диметилэтил]карбамат



[00304] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, стадия 1, из 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) и трет-бутил-N-(2-амино-1,1-диметилэтил)карбамата.

[00305] LC-MS (способ 5B): Rt 3,34 мин.; MS масса/заряд 530,3/532,3=[M-H]-

[00306] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 8,02-7,92 (m, 3H), 7,83 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,57 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 3,65 (d, J= 6,1 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,32-1,24 (m, 15H).

[00307]

[00308] Стадия 2. [5-[(2-Амино-2-метилпропил)амино]-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила трифторацетат

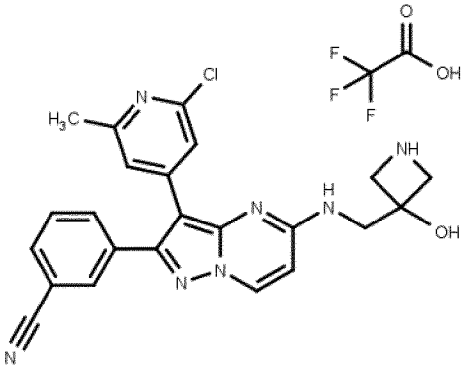
[00309] Трифторуксусную кислоту (0,14 мл, 1,84 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил-N-[2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]-1,1-диметилэтил]карбамата (стадия 1) (65,4 мг, 0,1200 ммоль) в

DCM (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и твердый остаток затем растирали с диэтиловым эфиром (2 мл) и ацетонитрилом (2 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

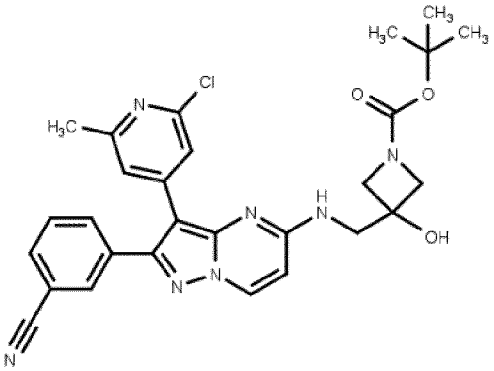
[00310] LC-MS (способ 8B): Rt 4,51 мин.; MS масса/заряд 432,2/434,2=[MH]+

[00311] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,69 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,90 (br s, 3H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,69 (t, J= 8,0 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,55 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 3,62 (d, J= 6,2 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

Пример 4.11 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксиазетидин-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила трифторацетат



[00312] Стадия 1. трет-Бутил-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]метил]-3-гидрокси-азетидин-1-карбоксилат



[00313] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4, стадия 1, из 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) и трет-бутил-3-(аминометил)-3-гидрокси-азетидин-1-карбоксилата.

[00314] LC-MS (способ 5B): Rt 3,15 мин.; MS масса/заряд 546,2=[M+H]+

[00315] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 8,16-8,06 (m, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,84 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,57 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,81-3,66 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

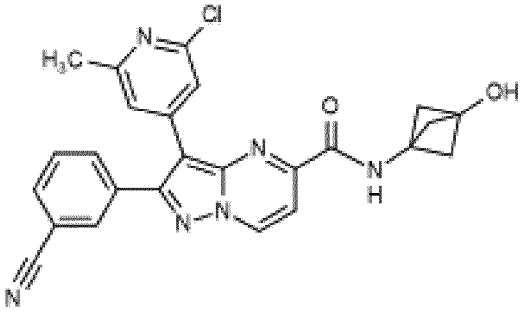
[00316] Стадия 2. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксиазетидин-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила трифторацетат

[00317] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 4.10, стадия 2, из трет-бутил-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]-3-гидрокси-азетидин-1-карбоксилата (стадия 1) и TFA.

[00318] LC-MS (способ 15B): Rt 8,34 мин.; MS масса/заряд 446,1=[M +H]+

[00319] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,75-8,60 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 2H), 7,81 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,58 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,12-4,00 (m, 2H), 3,86 (dd, J= 11,4, 5,8 Гц, 2H), 3,68 (d, J= 5,5 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H).

Пример 5. 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид



[00320] В суспензию 3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение A) (50 мг, 0,13 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли DMF (1 капля) с последующим добавлением оксалилхлорида (33 мкл, 0,38 ммоль) по каплям и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Дополнительное количество DCM (1 мл) и оксалилхлорида (0,02 мл, 0,26 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин. перед концентрированием полученной смеси *in vacuo* с получением хлорида кислоты.

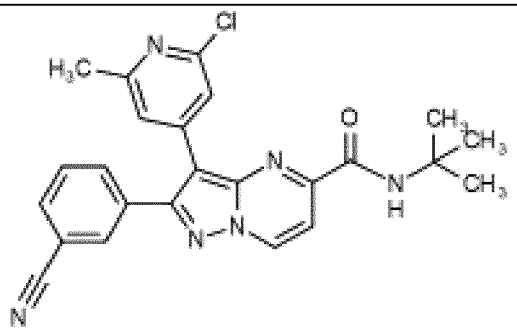
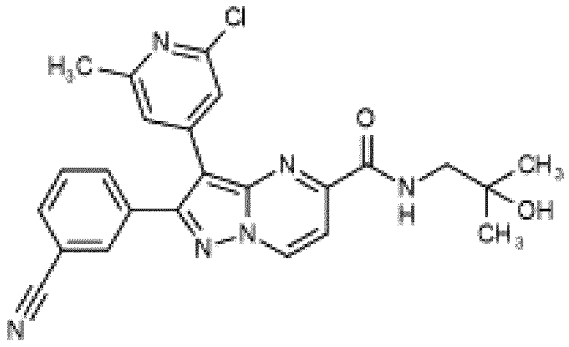
[00321] В раствор 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ола гидрохлорида (26 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (89 мкл, 0,51 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли по каплям суспензию хлорида кислоты в DCM (1 мл) и смесь перемешивали в течение 45 мин. Добавляли дополнительное количество 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ола гидрохлорида (9 мг, 0,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разделяли между H_2O (10 мл) и DCM (10 мл) и органическую часть разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-2% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

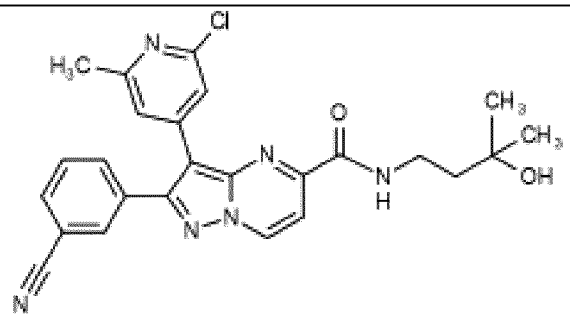
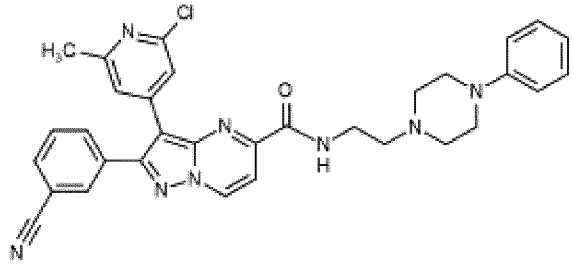
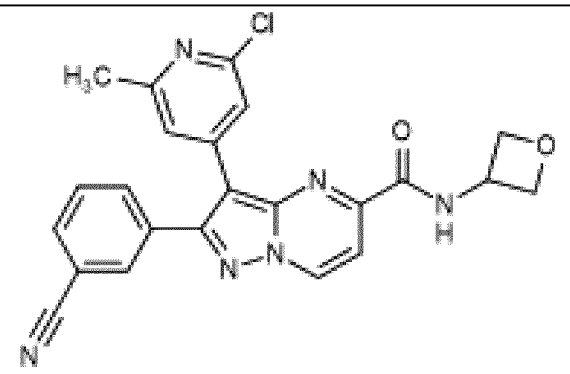
[00322] LC-MS (способ 8B): Rt 4,32 мин.; MS масса/заряд 471,2/473,1=[M+H]+

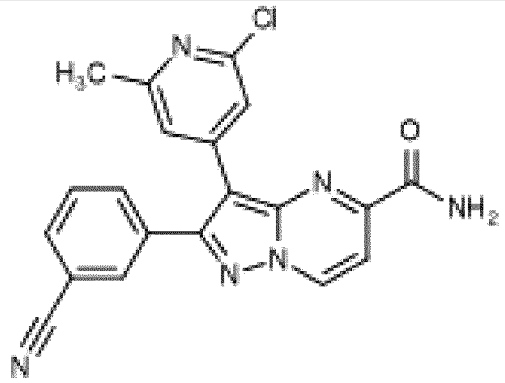
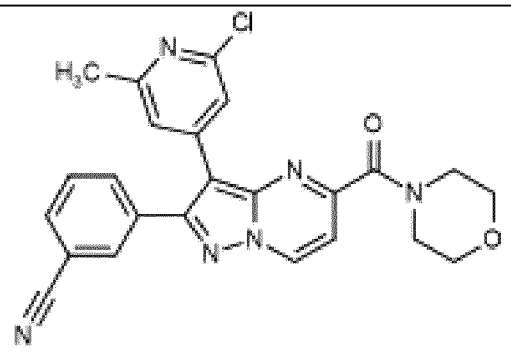
[00323] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (d, *J*= 7,2 Гц, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,87 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,71 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,65 (d, *J*= 7,2 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,18 (s, 6H).

[00324] Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex5) получали аналогично примеру 5 из 3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение A), оксалилхлорида и подходящего амина.

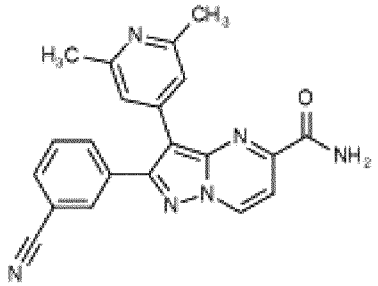
Таблица Ex5

Пр.	**Структура и название**	**Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР**
5.1	 N-*трет*-Бутил-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 5,33 мин.; MS масса/заряд 445,2/447,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, *J*= 6,5 Гц, 1H), 8,15-7,88 (m, 4H), 7,79-7,64 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).
5.2	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,33 мин.; MS масса/заряд 461,2/463,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,45 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,42 (t, *J*=6,0 Гц, 1H), 8,10 (t, *J*=1,5 Гц, 1H), 8,02 (dt, *J*=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,92 (dt, *J*=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (t, *J*=7,9 Гц, 1H),7,73 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,17 (s, 6H). Сигнал CH_2 не наблюдали. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,88 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,18 (t, J= 5,8 Гц, 1H), 8,05 (t, J= 1,6 Гц, 1H), 7,89 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,82 (dt, J= 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (dt, J= 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,57 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,52 (d, J= 5,8 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,34 (s, 6H). Протон OH не

		наблюдали.
5.3	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,54 мин.; MS масса/заряд 475,2/477,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, *J*= 7,1 Гц, 1H), 8,94 (t, J= 5,4 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, *J*= 7,7 Гц, 1H), 7,88 (d, *J*= 7,7 Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,45 (q, J= 6,7 Гц, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,69 (t, J= 7,2 Гц, 2H), 1,18 (s, 6H).
5.4	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 5B): Rt 5,32 мин.; MS масса/заряд 577,2/579,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, *J*= 7,1 Гц, 1H), 8,65 (t, J= 5,8 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,90 (d, *J*= 8,1 Гц, 2H), 6,76 (t, J= 7,3 Гц, 1H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 4H), 2,62-2,57 (m, 6H), 2,41 (s, 3H).
5.5	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(оксетан-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,25 мин.; MS масса/заряд 445,1/447,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,49 (d, *J*= 6,7 Гц, 1H), 9,43 (d, *J*= 7,2 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,90 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,73 (t, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,67 (d, *J*= 7,2 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,09-5,00 (m, 1H), 4,80 (apr t, *J*= 7,0 Гц, 2H), 4,69 (apr t, *J*= 6,4 Гц, 2H), 3,29 (s, 3H).

5.6	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,09 мин.; MS масса/заряд 389,2/391,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, *J*= 7,2 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,88 (apr d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).
5.7	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(морфолин-4-карбонил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 4,29 мин.; MS масса/заряд 459,2/461,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,82 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,02 (t, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,80 (dt, *J*=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,76 (dt, *J*=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,56 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,47 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,82-3,78 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

Пример 5.8. 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



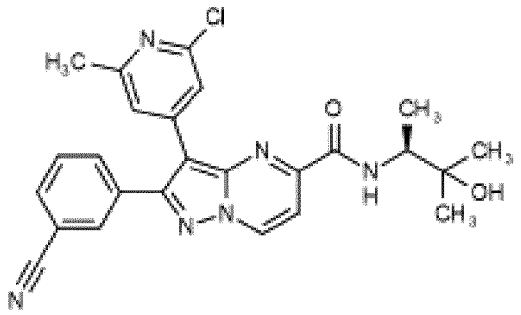
[00325] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (пример 92, стадия 2b), оксалилхлорида и гидроксида аммония аналогично примеру 5.

[00326] LC-MS (способ 8B): Rt 3,74 мин.; MS масса/заряд 369,2=[M+H]+

[00327] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,37 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,86 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,18 (s, 2H), 2,41 (s, 6H).

[00328]

Пример 6. 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2- диметилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



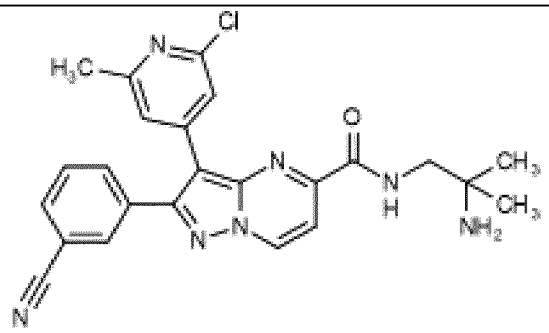
[00329] В смесь 3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение A) (40 мг, 0,10 ммоль) и (3*S*)-3-амино-2-метилбутан-2-ола гидрохлорида (21 мг, 0,15 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (89 мкл, 0,51 ммоль) с последующим добавлением T3P® (50% в DMF) (0,14 мл, 0,21 ммоль) по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли в EtOAc (10 мл) и воде (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали 50% солевым раствором (3×10 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-3% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

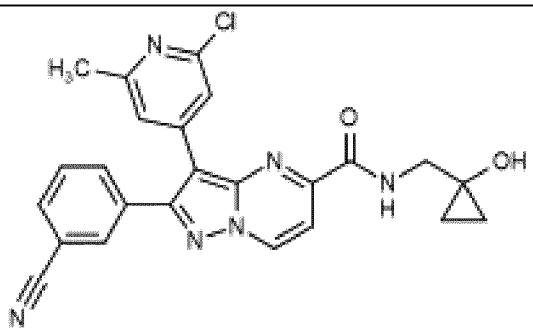
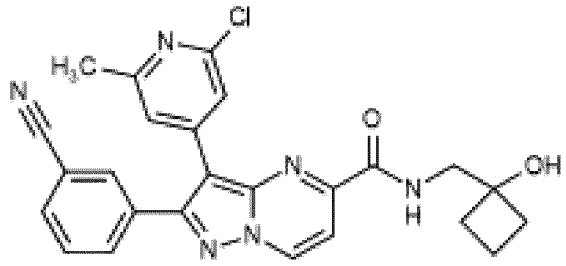
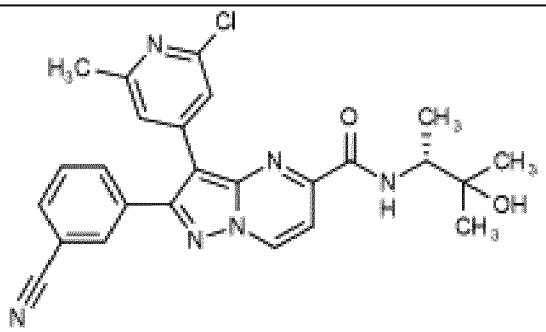
[00330] LC-MS (способ 8B): Rt 4,57 мин.; MS масса/заряд 475,2/477,2=[M+H]+

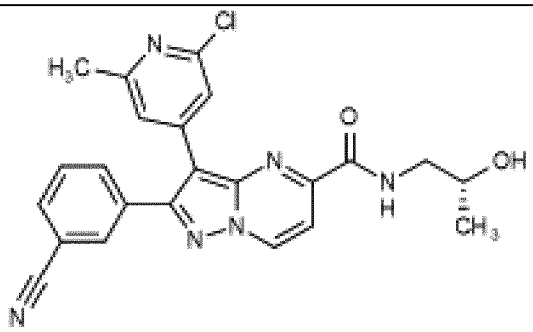
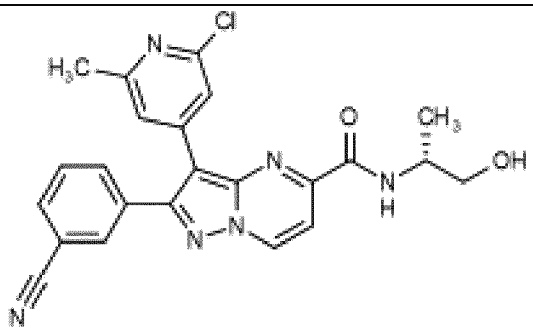
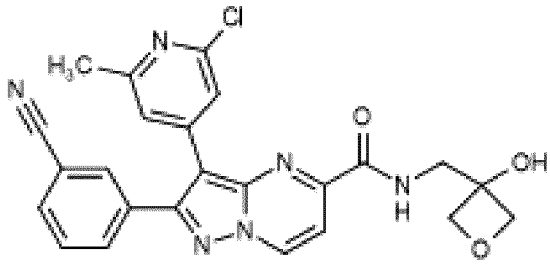
[00331] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,45 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 8,27 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,93 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,22-1,13 (m, 9H).

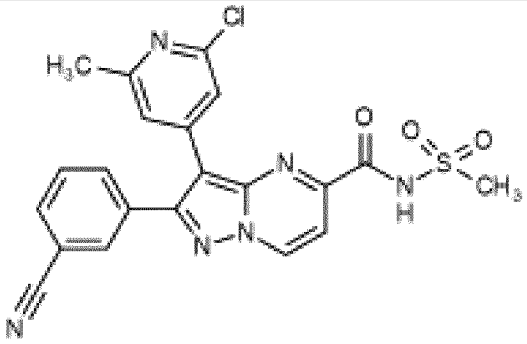
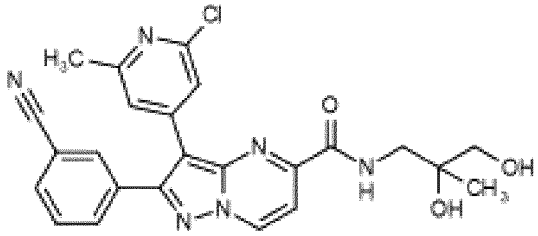
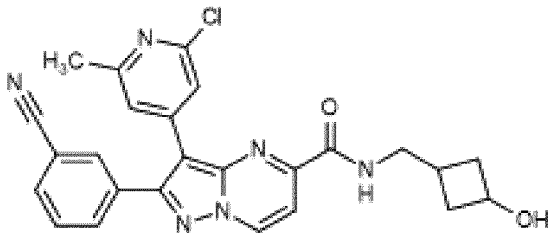
[00332] Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex6) получали аналогично примеру 6 из 3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение A), T3P®, DIPEA и подходящего амина.

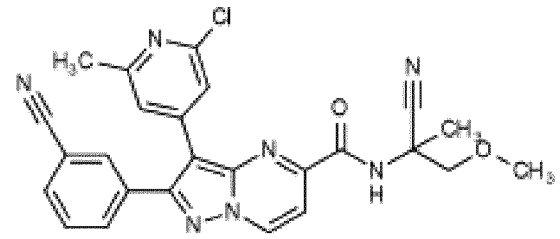
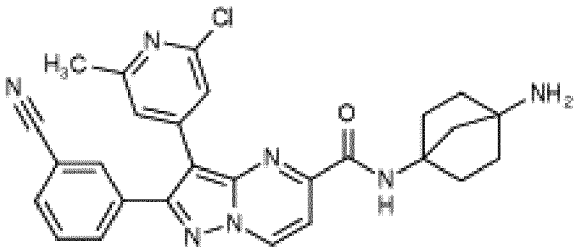
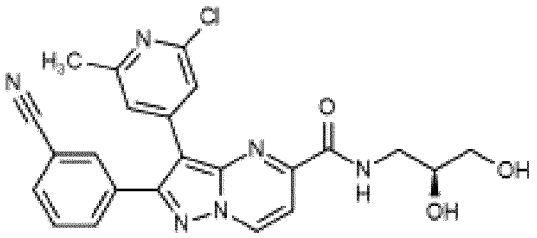
Таблица Ex6

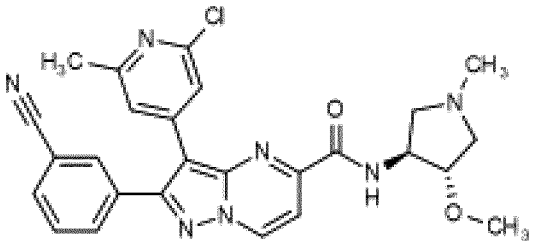
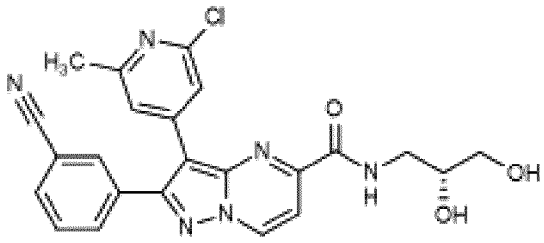
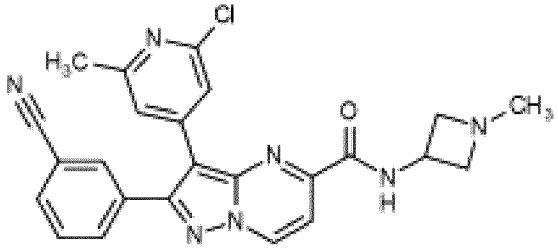
Пр.	**Структура и название**	**Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР**
6.1	 N-(2-Амино-2-метилпропил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-	LC-MS (способ 8B): Rt 4,38 мин.; MS масса/заряд 460,2 /462,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, *J*= 7,1 Гц, 1H), 8,63 (t, J= 5,8 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, *J*= 7,7 Гц, 1H), 7,93 (d, *J*= 7,7 Гц, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,22 (d, *J*= 5,4 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,09 (s, 6H).

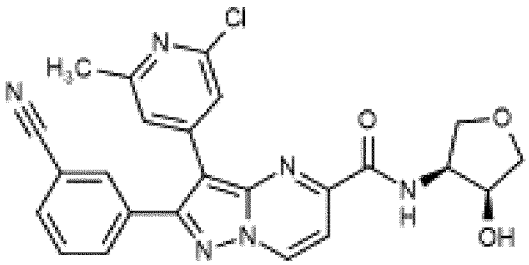
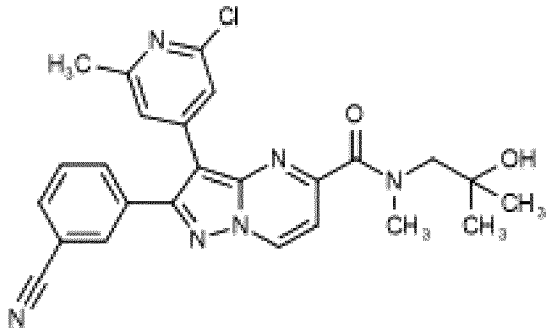
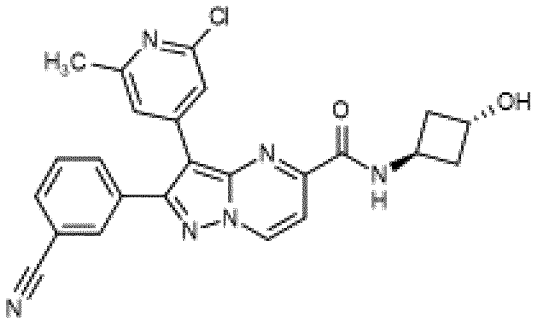
	5-карбоксамид	
6.2	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1-гидроксициклопропил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,31 мин.; MS масса/заряд 459,1/461,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,45 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 8,58 (t, *J*=5,9 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,91 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,50 (d, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 0,62 (s, 4H).
6.3	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1-гидроксициклобутил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 3,22 мин.; MS масса/заряд 473,2/475,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,45 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,40 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,09 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,48 (d, J=5,9 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,10-1,93 (m, 4H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H).
6.4	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,56 мин.; MS масса/заряд 475,2/477,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,81-7,67 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,26-1,11 (m, 9H).

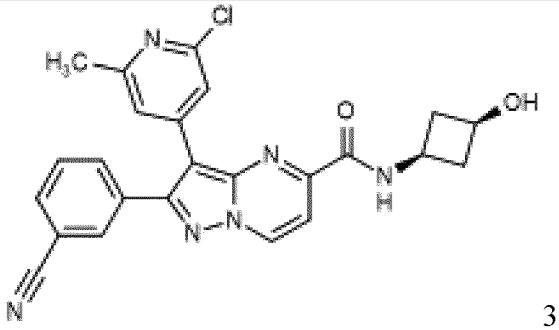
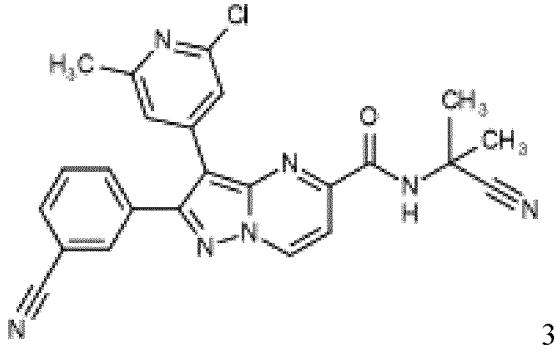
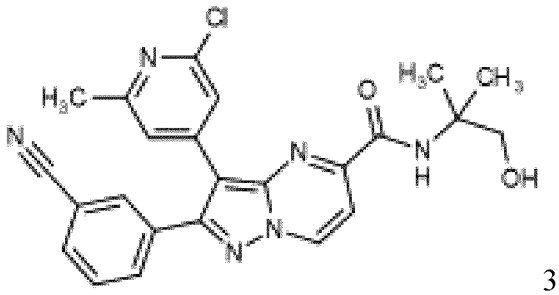
6.5	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(2R)-2-гидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,18 мин.; MS масса/заряд 447,2/449,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,59 (t, J=5,5 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,95-4,87 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,12 (d, J=6,2 Гц, 3H).
6.6	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,24 мин.; MS масса/заряд 447,2/449,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,44 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,39 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,94 (t, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,21 (d, *J*=6,7 Гц, 3H).
6.7	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 2,73 мин.; MS масса/заряд 475,1/477,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,45 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,69 (t, J=6,1 Гц, 1H), 8,08 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,50 (d, J=6,8 Гц, 2H), 4,45 (d, J=6,7 Гц, 2H), 3,68 (d, J=6,2 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H).

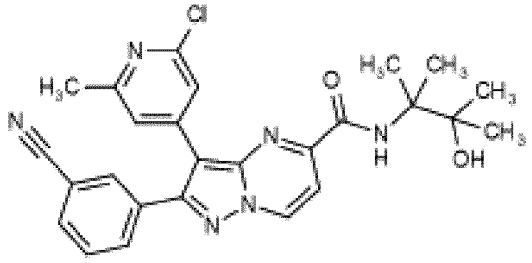
6.8	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-метилсульфонилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8A): Rt 4,50/4,54 (раздвоенный пик) мин.; MS масса/заряд 467,1/469,0=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 12,35 (s, 1H), 9,41 (d, *J*= 6,8 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, *J*= 7,7 Гц, 1H), 7,89 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,43 (s, 3H). Сигнал 1 x CH3 не наблюдали.
6.9	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2,3-дигидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 2,67 мин.; MS масса/заряд 477,2/479,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,45 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,48 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,09 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,81 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,38 (dq, J=13,4, 6,4, 5,6 Гц, 2H), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). 1 сигнал CH_2 под пиком воды, как показано в HSQC.
6.10	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-гидроксициклобутил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 3,02 мин.; MS масса/заряд 473,3/475,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,72 (t, J=6,1 Гц, 1H), 8,08 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,90 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,35 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 2H). Протон OH не наблюдали.

6.11	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-N-(1-циано-2-метокси-1-метилэтил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 3,60 мин.; MS масса/заряд 486,2/488,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,43 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J= 1,5 Гц, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 7,01 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 6,86 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,04 (d, J= 9,6 Гц, 1H), 2,99 (d, J= 9,6 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). Протон NH не наблюдали.
6.12	 N-(4-Аминонорборнан-1-ил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 1,99 мин.; MS масса/заряд 498,3/500,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,19 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (dt, J= 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (dt, J= 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,75 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,67 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 4H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H). 3 протона NH не наблюдали
6.13	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 2,51 мин.; MS масса/заряд 463,2/465,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,20 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,05 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,81 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,66 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,85 (dq, J=6,8, 5,4 Гц, 1H), 3,69 (dd, J=13,7, 4,6 Гц, 1H), 3,60 (dd, J=5,5, 2,0 Гц, 2H), 3,48 (dd, J=13,7, 6,9 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H). Способные к обмену протоны не наблюдали

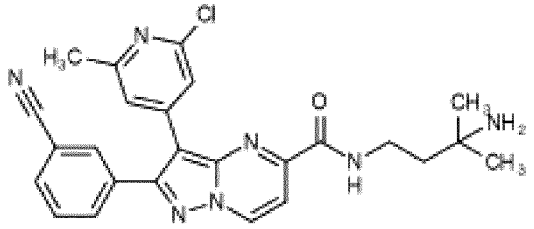
6.14	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 1,90 мин.; MS масса/заряд 502,3/504,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,23 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,08 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,80 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,47 (ddd, J=6,7, 4,5, 2,3 Гц, 1H), 3,92 (ddd, J=6,3, 3,8, 2,4 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,11 (dd, J=10,5, 6,5 Гц, 1H), 2,98 (dd, J=10,0, 6,7 Гц, 1H), 2,65 (dd, J=10,0, 4,5 Гц, 1H), 2,55 (dd, J=10,4, 3,9 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). Протон NH не наблюдали
6.15	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 2,51 мин.; MS масса/заряд 463,3/465,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,59 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,07 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,90 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,45 (dd, J=10,9, 5,1 Гц, 1H), 3,41-3,36 (m, 2H), 2,47 (s, 3H).
6.16	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 1,79 мин.; MS масса/заряд 458,3/460,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 9,09 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 4,46 (h, J=7,0 Гц, 1H), 3,63 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,11 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

6.17	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 2,82 мин.; MS масса/заряд 475,2/477,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 9,22 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,07 (t, J= 1,4 Гц, 1H), 7,92 (dt, J= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (dt, J= 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,83 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,68 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,49-4,44 (m, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,82 (dd, J= 9,9, 2,0 Гц, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 2,52 (s, 3H). Способные к обмену протоны не наблюдали
6.18	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,28 мин.; MS масса/заряд 475,2/477,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,40 (d, J= 7,2 Гц, 0,5H), 9,33 (d, J= 7,2 Гц, 0,5H), 8,08 (s, 0,5H), 8,05 (s, 0,5H) 8,03-7,96 (m, 1H), 7,90 (d, J= 8,0 Гц, 0,5H), 7,87 (d, J= 8,0 Гц, 0,5H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,41-7,25 (m, 3H), 4,62 (s, 0,5H), 4,46 (s, 0,5H), 3,61 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,18 (s, 1,5H), 3,15 (s, 1,5H), 2,41 (m, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).
6.19	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(*транс*-3-гидроксициклобутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,10 мин.; MS масса/заряд 459,2/461,2=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,90 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,73 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,66 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,08 (d, J= 5,2 Гц, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,41-2,35 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 2H).

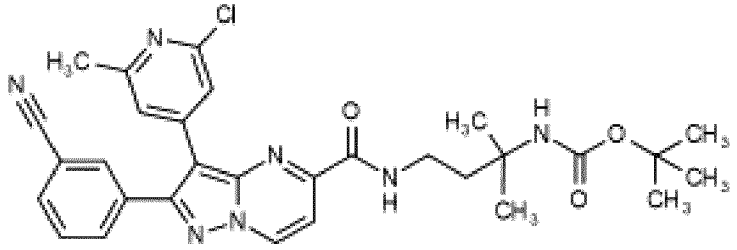
6.20	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(*цис*-3-гидроксициклобутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 15B): Rt 7,05 мин.; MS масса/заряд 459,1/461,0=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,86 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,73 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,15 (d, J= 5,6 Гц, 1H), 3,98-3,87 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H).
6.21	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-N-(1-циано-1-метилэтил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,72 мин.; MS масса/заряд 456,2/458,2=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,93 (dt, J= 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).
6.22	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7B): Rt 3,36 мин.; MS масса/заряд 461,3/463,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,45 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,93 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 5,19 (t, J=5,3 Гц, 1H), 3,49 (d, J=4,8 Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

6.23	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-1,1,2-триметилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 3,77 мин.; MS масса/заряд 489,4/491,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,45 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,03 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,93 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,24 (s, 6H). - CH3 под пиком DMSO, как показано в HSQC.

Пример 7. *N*-(3-Амино-3-метилбутил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид



[00333] Стадия 1. *трет*-Бутил-N-[3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-1,1- диметилпропил]карбамат



[00334] Раствор 3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение A) (50 мг, 0,13 ммоль), T3P® (50 вес. % в EtOAc) (91 мкл, 0,26 ммоль), DIPEA (112 мкл, 0,64 ммоль) и *трет*-бутил-N-(3-амино-1,1- диметилпропил)карбамата (38,92 мг, 0,19 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрации в вакууме. Твердое вещество растворяли в DCM (20 мл), фильтровали через картридж для фазового разделения и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00335] LC-MS (способ 2A): Rt 1,37 мин.; MS масса/заряд 574,3/576,3=[M+H]+

[00336] ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,70 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,06 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,00 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,88 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,91 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,24 (s, 6H). Сигнал 1 x CH_2 под водным пиком, как показано в HSQC.

[00337] Стадия 2. N-(3-Амино-3-метилбутил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

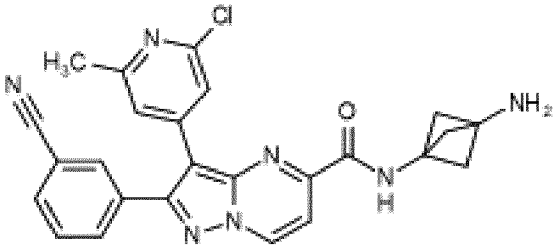
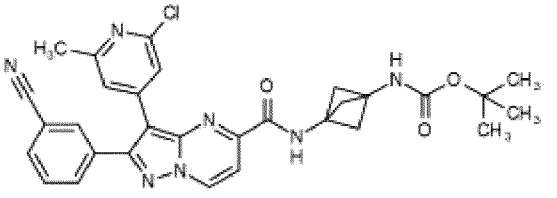
[00338] Раствор *трет*-бутил-N-[3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]-1,1- диметилпропил]карбамата (стадия 1) (62 мг, 0,10 ммоль) в DCM (2 мл) и 4 M HCl в 1,4-диоксане (251 мкл, 1 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo*, затем очищали с применением картриджа для SCX 1 г Isolute® с элюированием с помощью 7 M NH_3 в MeOH. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

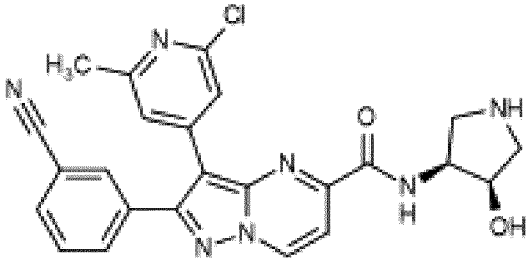
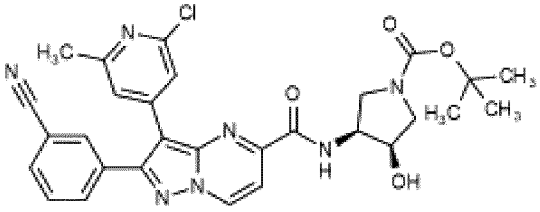
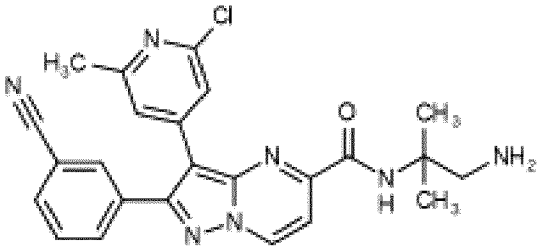
[00339] LC-MS (способ 7A): Rt 2,09 мин.; MS масса/заряд 474,2/476,2=[M+H]+

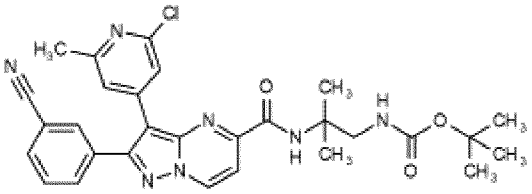
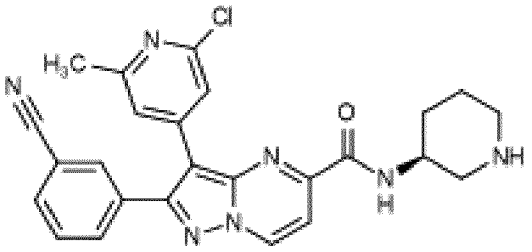
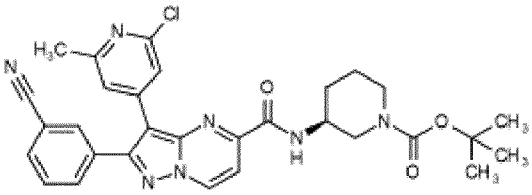
[00340] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,57-9,51 (m, 1H), 9,41 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,06 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,00 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,87 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,38 (d, J=12,1 Гц, 2H), 3,45 (q, J=6,4 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,61 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,12 (s, 6H). Протоны NH_2 не наблюдали.

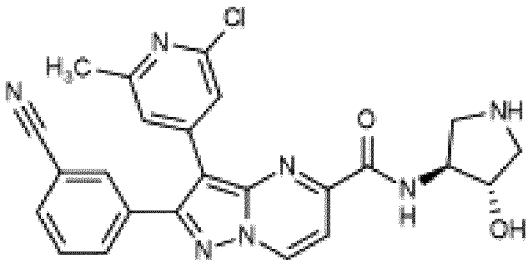
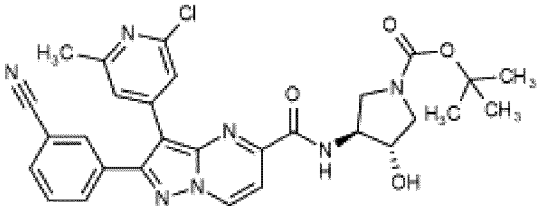
[00341] Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex7) получали аналогично примеру 7 из 3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение A), T3P®, DIPEA и подходящего амина. (стадия 1) с последующим удалением защитной группы с применением 4 M HCl в 1,4-диоксане (стадия 2).

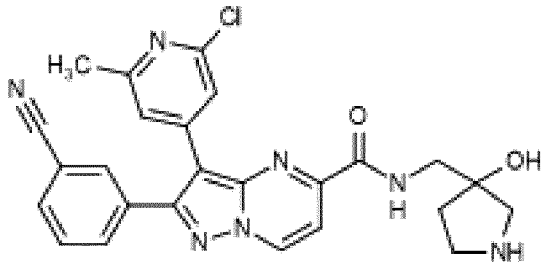
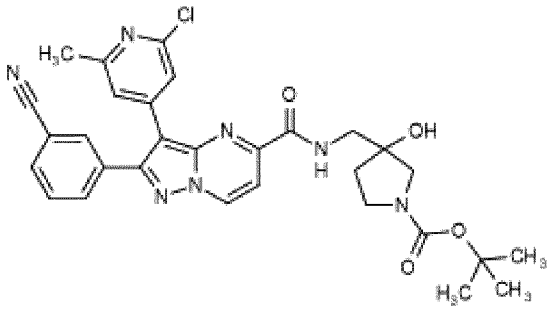
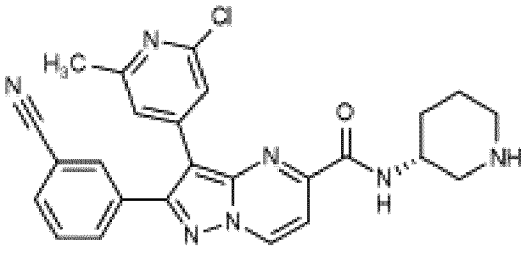
Таблица Ex7

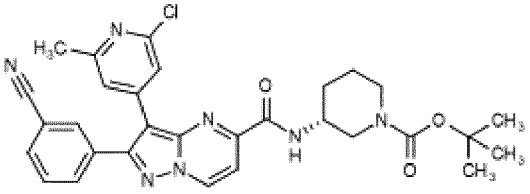
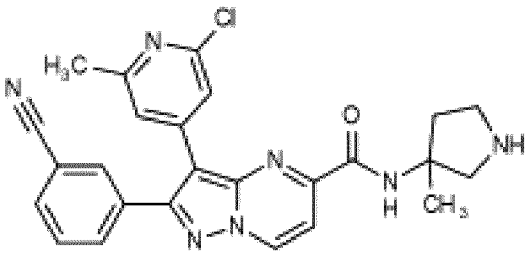
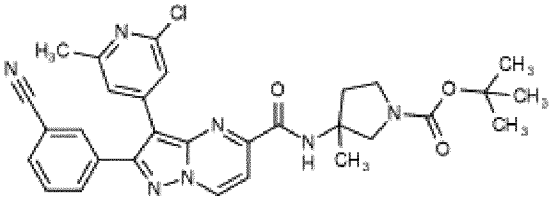
Пр.	**Структура и название**	**Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР**
7.1	 *N*-(3-Амино-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид Получен с помощью:  *трет*-Бутил-N-[3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-	LC-MS (способ 7A): Rt 2,01 мин.; MS масса/заряд 470,2/472,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,40 (d, J=7,2 Гц, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,05 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,99 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (s, 6H). Протоны NH_2 наблюдали. Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 2A): Rt 1,34 мин.; MS масса/заряд 570,3/572,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (d, J=7,2 Гц, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,06 (t, J=1,4

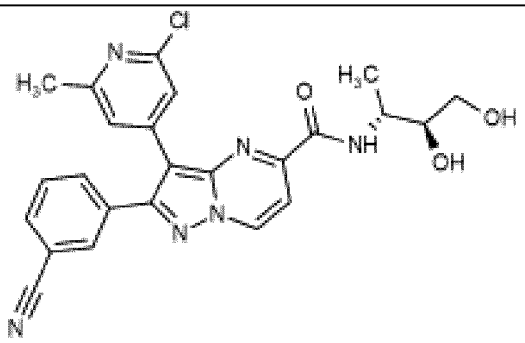
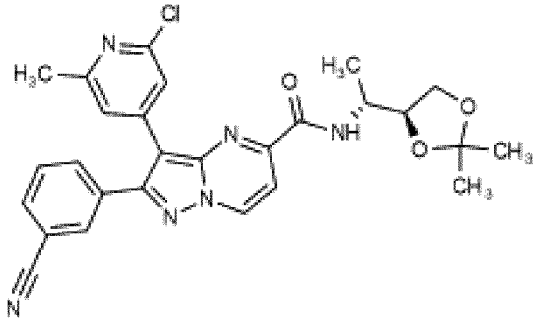
	пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамата	Гц, 1H), 8,00 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,39 (s, 9H).
7.2	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[цис-(3S,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3S,4R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата	LC-MS (способ 7A): Rt 1,88 мин.; MS масса/заряд 474,2/476,4=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,46 (d, *J*= 7,2 Гц, 1H), 8,59 (d, *J*= 7,1 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (t, J= 1,4 Гц, 1H), 8,02 (dt, J= 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,92 (dt, J= 7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,76 (d, *J*= 7,2 Гц, 1H), 7,73 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,28-4,17 (m, 3H), 3,31-3,20 (m, 2H), 2,87 (d, *J*= 12,2 Гц, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H). Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 2A): Rt 1,27 мин.; MS масса/заряд 518,2/520,2=[M-tBu+2H]+, 574,2/576,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,46 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,10 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,93 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).
7.3	 *N*-(2-Амино-1,1-диметилэтил)-3-(2-	LC-MS (способ 7A): Rt 2,15 мин.; MS масса/заряд 460,2/462,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,93 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H),

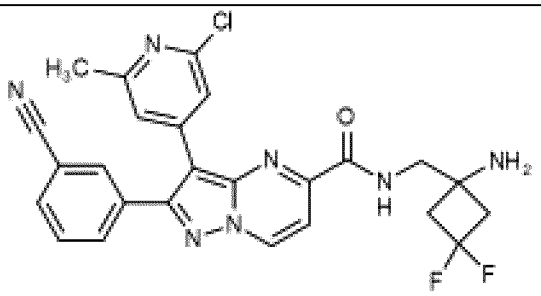
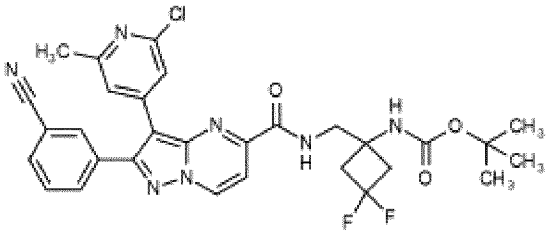
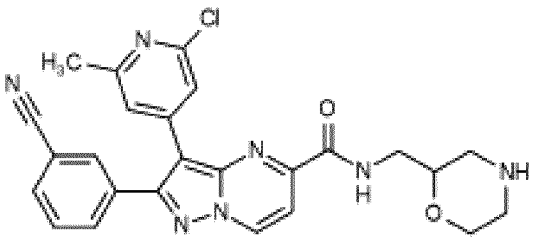
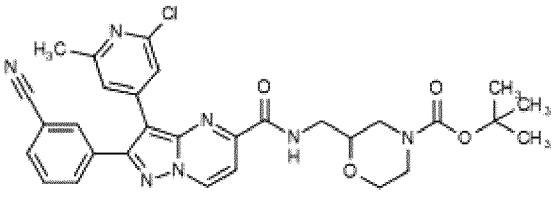
	хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид Получен с помощью:  *трет*-Бутил-*N*-[2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]-2-метилпропил]карбамата	7,50 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,40 (s, 6H). Протоны NH_2 не наблюдали. Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 7A): Rt 4,08 мин.; MS масса/заряд 560,2/562,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (t, J=1,7 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (t, J=6,3 Гц, 1H), 3,24 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,21 (s, 9H).
7.4	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3S)-3-пиперидил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата	LC-MS (способ 7A): Rt 2,07 мин.; MS масса/заряд 472,2/474,6=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,64 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,10 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,74 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,53-1,46 (m, 1H). Протон NH не наблюдали. Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 2A): Rt 1,40 мин.; MS масса/заряд 516,3/518,2=[M-tBu+2H]+, 572,3/574,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,09 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,73 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,1 Гц, 1H),

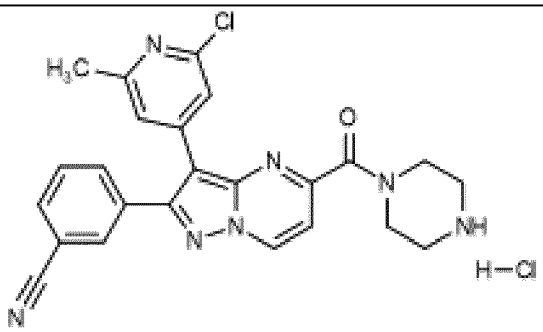
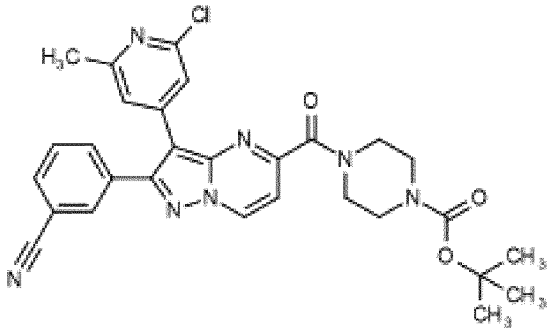
		7,53 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,89 (ddq, J=11,5, 7,7, 4,1 Гц, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H), 1,25 (d, J=10,5 Гц, 9H).
7.5	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[транс-(3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид Получен с помощью:  *трет*-Бутил-транс-(3S,4S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата	LC-MS (способ 7A): Rt 1,86 мин.; MS масса/заряд 474,2/476,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, *J*= 7,2 Гц, 1H), 8,59 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 8,09 (t, J= 1,4 Гц, 1H), 8,01 (dt, J= 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (dt, J= 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,73 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,68 (d, *J*= 7,2 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,09 (d, *J*= 4,0 Гц, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,18 (dd, *J*= 11,5, 6,3 Гц, 1H), 3,07 (dd, *J*= 11,7, 5,4 Гц, 1H), 2,71 (dd, *J*= 11,4, 3,9 Гц, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,45 (s, 3H). Протон NH не наблюдали. <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 2A): Rt 0,89 мин.; MS масса/заряд 574,2/576,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,76 (d, J=6,3 Гц, 1H), 8,10 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,74 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,58 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 3,70-3,52 (m, 4H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

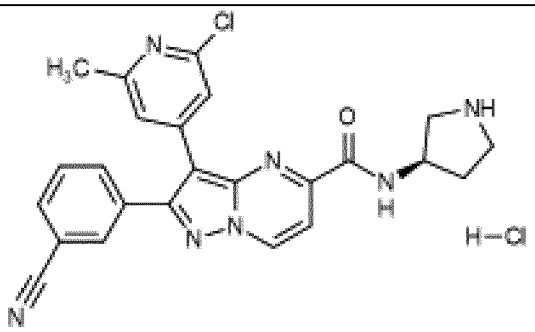
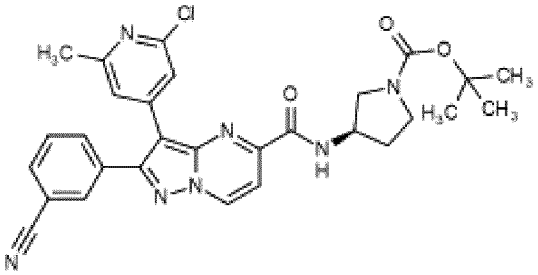
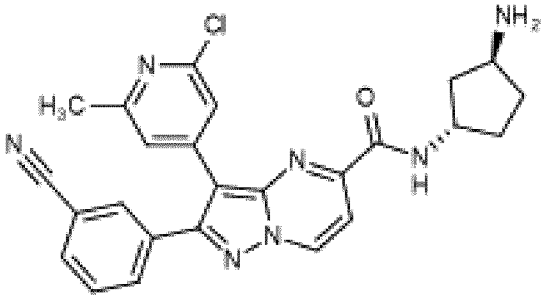
7.6	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-гидроксипирролидин-3-ил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид Получен с помощью:  *трет*-Бутил-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата	LC-MS (способ 7A): Rt 1,92 мин.; MS масса/заряд 488,2/490,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,45 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,70 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,56 (ddt, J=19,5, 13,3, 6,1 Гц, 2H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,97 (d, J=11,8 Гц, 1H), 2,89 (d, J=11,8 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,80 (ddd, J=12,6, 7,5, 4,0 Гц, 1H). Протон OH не наблюдали. <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 2A): Rt 1,25 мин.; MS масса/заряд 532,22/534,2=[M-tBu+2H]+, 588,2/590,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,66 (t, J=5,9 Гц, 1H), 8,09 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,55 (d, J=10,2 Гц, 1H), 7,33 (d, J=14,3 Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,23 (t, J=12,9 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,37 (s, 9H). Сигнал 1 x CH_2 под водным пиком, как показано в HSQC.
7.7	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3R)-3-пиперидил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-	LC-MS (способ 7A): Rt 2,07 мин.; MS масса/заряд 472,2/474,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,62 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,10 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,74 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,99-3,90 (m,

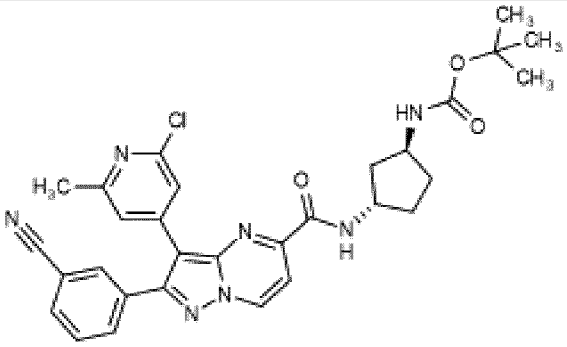
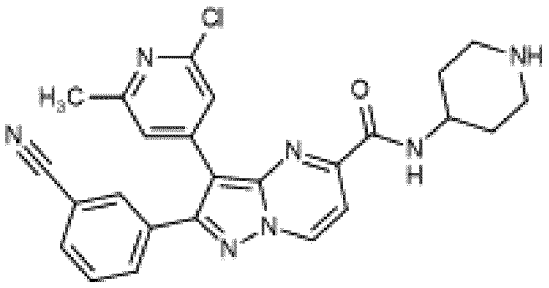
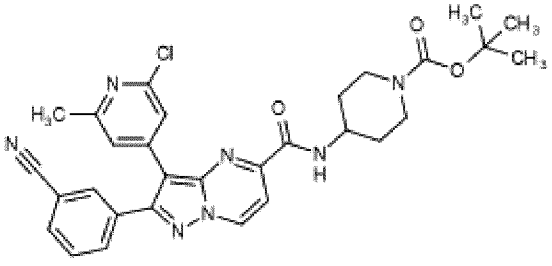
	5-карбоксамид Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата	1H), 2,91 (dd, J=11,7, 3,0 Гц, 1H), 2,71-2,64 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,66 (dt, J=11,4, 6,9 Гц, 2H), 1,51-1,43 (m, 1H). Протон NH не наблюдали. <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 2A): Rt 1,37 мин.; MS масса/заряд 572,1/574,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,45 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,09 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H), 1,26 (s, 9H).
7.8	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-метилпирролидин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид Получен с помощью:  *трет*-Бутил-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-	LC-MS (способ 7A): Rt 1,91 мин.; MS масса/заряд 472,3/474,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,10 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,93 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,74 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,52 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 3,00 (d, J=11,7 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (dd, J=13,1, 5,6 Гц, 1H), 1,93 (dt, J=13,2, 8,2 Гц, 1H), 1,55 (s, 3H). Протон NH не наблюдали <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 2A): Rt 1,37 мин.; MS масса/заряд 572,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,11 (t, J=1,5

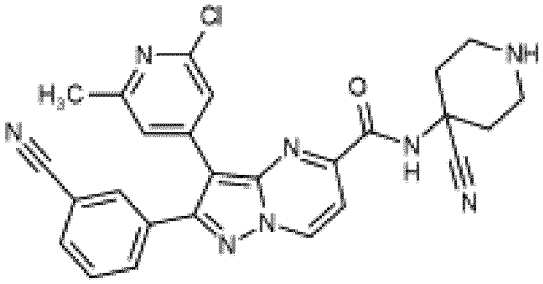
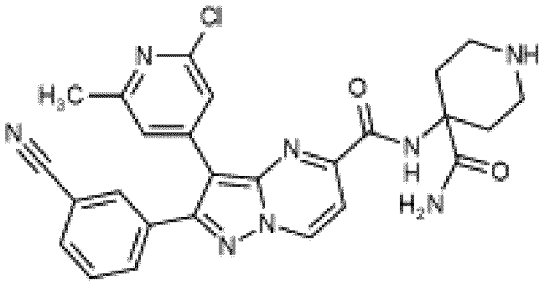
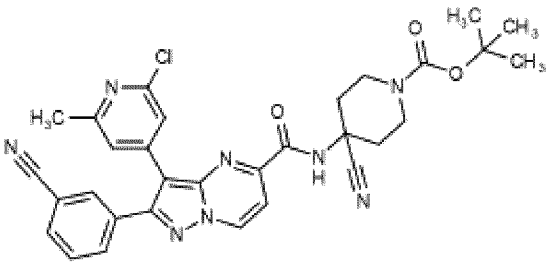
	5-карбонил]амино]-3-метилпирролидин-1-карбоксилата	Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,93 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J=11,7 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=17,4, 10,9 Гц, 1H), 3,45-3,34 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,37 (s, 5H), 1,34 (s, 4H).
7.9	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид (реакцию проводят аналогично примеру 4.8) Получен с помощью:  3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида	LC-MS (способ 8B): Rt 4,03 мин.; MS масса/заряд 477,2/479,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,45 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,39 (d, J= 8,5 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,24 (d, J= 4,6 Гц, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,22 (d, J= 6,8 Гц, 3H). Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 5B): Rt 3,04 мин.; MS масса/заряд 517,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,45 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,25 (d, J= 8,8 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,88 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,34-1,13 (m, 9H).

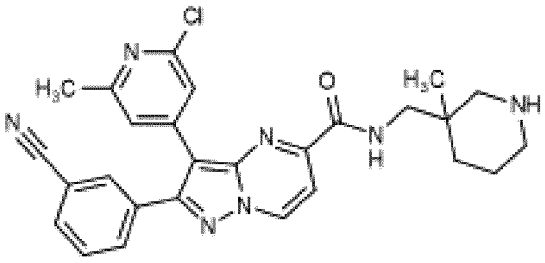
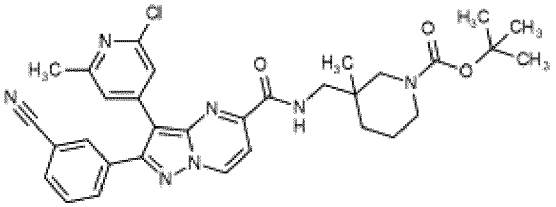
7.10	 N-[(1-Амино-3,3-дифтор-циклобутил)метил]-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид Получен с помощью:  *трет*-Бутил-N-[1-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]-3,3-дифтор-циклобутил]карбамата	LC-MS (способ 7A): Rt 1,98 мин.; MS масса/заряд 508,2/510,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,21 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,06 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,80 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,59-2,45 (m, 2H), 2,49 (s, 3H). Протоны NH не наблюдали. <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 2A): Rt 1,36 мин.; MS масса/заряд 608,2/610,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,94 (t, J=6,3 Гц, 1H), 8,08 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,68 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,97-2,76 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).
7.11	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид Получен с помощью: 	LC-MS (способ 7A): Rt 1,85 мин.; MS масса/заряд 488,2/490,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 9,21 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,04 (t, J=1,5 Гц, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,79 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,66 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,99 (dt, J=12,1, 1,9 Гц, 1H), 3,78 (dtt, J=10,8, 4,4, 2,3 Гц, 1H), 3,70 (ddd, J=12,0, 9,6, 4,7 Гц, 1H), 3,62 (dd, J=13,9, 4,4 Гц, 1H), 3,47 (dd, J=13,9, 7,0 Гц, 1H), 3,07 (dd, J=12,6, 2,2 Гц, 1H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,72 (dd, J=12,6, 10,7 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H). Способные к обмену протоны не наблюдали

	трет-Бутил-2-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилата	<u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 2A): Rt 1,33 мин.; MS масса/заряд 588,1/590,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,74 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,07 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,00 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,89 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,72 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,71 (d, J=13,3 Гц, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 3H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).
7.12	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(пиперазин-1-карбонил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила гидрохлорид Получен с помощью:  *трет*-Бутил-4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]пиперазин-1-карбоксилата	LC-MS (способ 8B): Rt 3,87 мин.; MS масса/заряд 458,3/460,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,88 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,73 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,99-3,87 (m, 4H), 3,29-3,19 (m, 4H), 2,44 (s, 3H). <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 5B): Rt 3,41 мин.; MS масса/заряд 558,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,83 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,03 (d, J= 9,2 Гц, 1H), 7,85-7,72 (m, 2H), 7,56 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,450-7,44 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,90-3,78 (m, 4H), 3,66-5,55 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

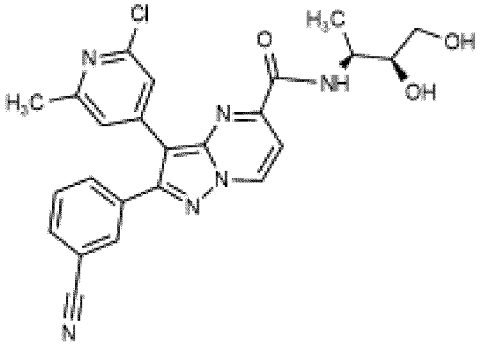
7.13	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида гидрохлорид Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]пирролидин-1-карбоксилата	LC-MS (способ 8B): Rt 3,66 мин.; MS масса/заряд 458,3/460,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,45 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 9,17-8,98 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,90 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H). Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 5B): Rt 3,51 мин.; MS масса/заряд 558,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,88 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 7,82 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,57 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,71-4,61 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,55 (t, J= 7,0 Гц, 2H), 3,42-3,31 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).
7.14	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S,3S)-3-аминоциклопентил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид Получен с помощью:	LC-MS (способ 7B): Rt 3,07 мин.; MS масса/заряд 472,3/474,2=[M+H]+ 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,53 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,09 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 4,45 (dq, J=14,4, 7,4 Гц, 1H), 3,47 (dt, J=11,9, 6,1 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,13 (dtd, J=13,2, 8,0, 5,4 Гц, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,82 (dt, J=13,4, 6,8 Гц, 1H), 1,71 (ddd, J=12,9, 7,8, 4,9 Гц, 1H), 1,58

	 трет-Бутил-N-[(1S,3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]циклопентил]карбамата	(ddd, J=15,1, 12,9, 8,0 Гц, 1H), 1,32 (dtd, J=13,3, 8,1, 5,8 Гц, 1H). Протоны - NH_2 не наблюдали. Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 2A): Rt 1,32 мин.; MS масса/заряд 572,2/574,3=[M+H]+ 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,62 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,09 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,95 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,38 (dq, J=14,9, 7,3 Гц, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).
7.15	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(4-пиперидил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид Получен с помощью:  трет-Бутил-4-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-	LC-MS (способ 7B): Rt 3,04 мин.; MS масса/заряд 472,3/474,2=[M+H]+ 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,09 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,01 (dt, J=12,1, 3,4 Гц, 2H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,82 (dd, J=12,5, 3,2 Гц, 2H), 1,55 (qd, J=11,7, 3,8 Гц, 2H). Протон NH не наблюдали Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 2A): Rt 1,37 мин.; MS масса/заряд 572,2/574,2=[M+H]+ 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,60 (d, J= 8,2 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,73 (t, J= 7,8 Гц, 1H),

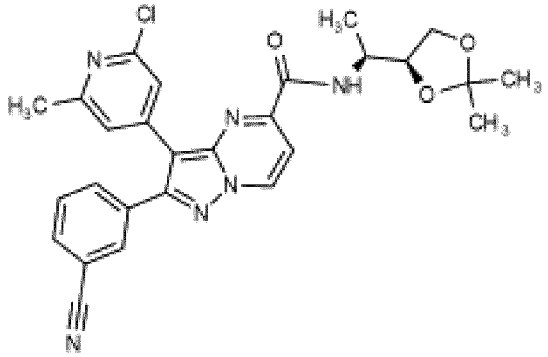
	5-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата	7,68 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,90 (d, J= 12,8 Гц, 2H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).
7.16 и 7.17: 7.16 7.17	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(4-циано-4-пиперидил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид (Второй элюируемый пик)  N-(4-Карбамоил-4-пиперидил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид (Первый элюируемый пик) Получен с помощью:  трет-Бутил-4-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-	LC-MS (способ 7B): Rt 3,00 мин.; MS масса/заряд 497,3/499,2=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,12 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,03 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,94 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 2,94 (dt, J=12,7, 3,9 Гц, 2H), 2,75 (ddd, J=12,6, 9,2, 2,7 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 2H). Протон NH не наблюдали LC-MS (способ 7B): Rt 2,52 мин.; MS масса/заряд 515,4/517,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (t, J= 1,5 Гц, 1H), 8,04 (dt, J= 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,98 (dt, J= 7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,76 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 7,52 (d, J= 2,7 Гц, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,87 (td, J= 13,1, 4,1 Гц, 2H). Протон - NH не наблюдали <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 2A): Rt 1,37 мин.; MS масса/заряд 597,2/599,3=[M+H]+ 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J=7,2 Гц, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,12 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,94 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,66-3,60 (m,

	5-карбонил]амино]-4-циано-пиперидин-1-карбоксилата	2H), 3,38 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).
7.18	 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-метил-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид Получен с помощью:  трет-Бутил-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]-3-метилпиперидин-1-карбоксилата	LC-MS (способ 7A): Rt 2,15 мин.; MS масса/заряд 500,2/502,2=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,79 (t, J=6,1 Гц, 1H), 8,10 (t, J=1,4 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,92 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,40 (dd, J=13,3, 6,7 Гц, 1H), 3,31 (dd, J=13,3, 6,4 Гц, 1H), 2,82-2,69 (m, 3H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 1H), 0,97 (s, 3H). Протон NH не наблюдали <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 2A): Rt 1,44 мин.; MS масса/заряд 600,3/602,3=[M+H]+ 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,93 (dt, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,17-3,00 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 1,50-1,43 (m, 4H), 1,40 (s, 3H), 1,37 (d, J=3,1 Гц, 9H).

Пример 7.19. 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид



[00342] Стадия 1. 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



[00343] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение A) и (1S)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этанамина аналогично примеру 7, стадия 1.

[00344] LC-MS (способ 5B): Rt 3,08 мин.; MS масса/заряд 517,2/519,2=[M+H]+

[00345] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,50 (d, J= 8,8 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,73 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,70 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 4,03 (dd, J= 8,7, 6,6 Гц, 1H), 3,90 (dd, J= 8,7, 5,3 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,33-1,20 (m, 9H)

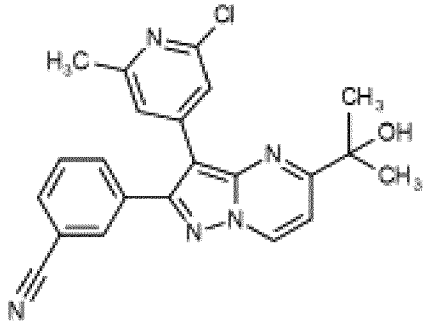
[00346] Стадия 2. 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

[00347] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида (стадия 1) и 2 M водного раствора HCl аналогично примеру 4.8, стадия 2.

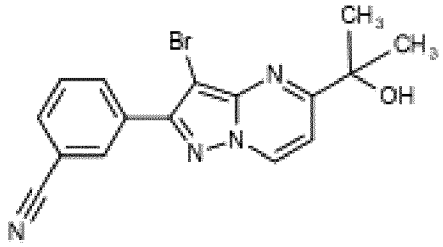
[00348] LC-MS (способ 8B): Rt 3,99 мин.; MS масса/заряд 477,2=[M+H]+

[00349] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (t, J=1,7 Гц, 1H), 8,01 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,02 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,73 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 8. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



[00350] Стадия 1. 3-[3-Бром-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



[00351] В смесь этил-3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение A5) (96 мг, 0,26 ммоль) при 0°C в THF (5 мл) добавляли MeMgCl (3 M в THF) (0,2 мл, 0,60 ммоль) по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Полученную смесь разбавляли с помощью DCM (40 мл) и промывали с помощью NH_4Cl (2×20 мл). Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-2% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00352] LC-MS (способ 5B): Rt 3,80 мин.; MS масса/заряд 357,0/359,0=[M+H]+

[00353] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,16 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,79 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,46 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 1,52 (s, 6H).

[00354] Стадия 2. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

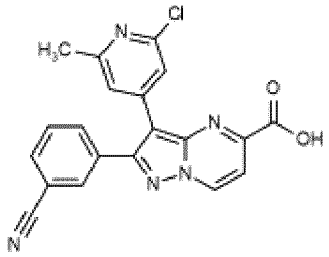
[00355] Смесь 3-[3-бром-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (стадия 1) (65 мг, 0,18 ммоль), 2-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (62 мг, 0,24 ммоль) и K_2CO_3 (75 мг, 0,55 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,75 мл) дегазировали в потоке N_2. Добавляли $Pd(tBu_3P)_2$ (9 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 15 мин. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл). Органические экстракты высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-10% MeOH в DCM, затем хроматографии C18 с обращенной фазой с элюированием градиентом 40-80% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) и конечная повторная очистка на силикагеле с элюированием градиентом 0-10% MeOH в DCM обеспечивали получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00356] LC-MS (способ 15B): Rt 7,79 мин.; MS масса/заряд 404,1/406,0=[M+H]+

[00357] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,23 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,89 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,72 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

Пример 9 (= промежуточное соединение A). 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-

цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновая кислота

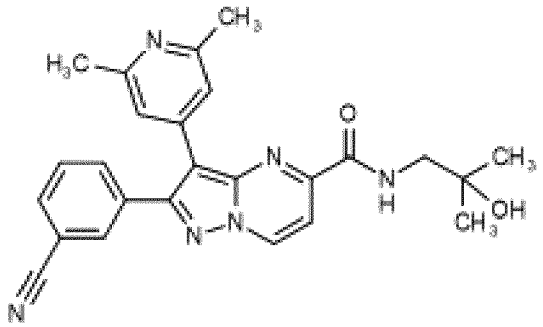


[00358] Раствор гидроксида лития (273 мг, 11,42 ммоль) в воде (20 мл) добавляли к перемешиваемой частичной суспензии этил-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение A6) (1,59 г, 3,81 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разделяли между H_2O (100 мл) и Et_2O (100 мл). Органическую фракцию удаляли и водную часть подкисляли с помощью 2 M HCl. Полученное твердое вещество собирали посредством фильтрации и подвергали азеотропной перегонке из MeOH (x2) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00359] LC-MS (способ 3B): Rt 1,09 мин.; MS масса/заряд 390,1=[M+H]+

[00360] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,37 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 2,42 (s, 3H). Протон OH не наблюдали.

Пример 10. 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



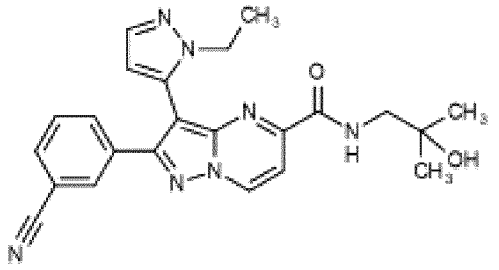
[00361] Раствор 3-бром-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида (промежуточное соединение B) (85 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,40 мл) дегазировали с помощью N_2 и обрабатывали с помощью (2,6-диметил-4-пиридил)бороновой кислоты (46 мг, 0,31 ммоль), K_2CO_3 (57 мг, 0,41 ммоль) и $Pd(tBu_3P)_2$ (5 мг, 0,01 ммоль). Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество (2,6-диметил-4-пиридил)бороновой кислоты (46 мг, 0,31 ммоль), K_2CO_3 (57 мг, 0,41 ммоль) и $Pd(tBu_3P)_2$ (5 мг, 0,01 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение дополнительного 1 ч. Дополнительное количество (2,6-диметил-4-пиридил)бороновой кислоты (46 мг, 0,31 ммоль) добавляли 2 частями с интервалами 30 мин. и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение дополнительных 30 мин. Добавляли дополнительное количество 2,6-диметил-4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (48 мг, 0,21 ммоль), $Pd(tBu_3P)_2$ (5 мг, 0,01 ммоль) и K_2CO_3 (57 мг, 0,41 ммоль) в воде (0,2 мл) и смесь нагревали до 50°C в течение дополнительного 1 ч., после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разделяли между H_2O (15 мл) и EtOAc (20 мл), органическую часть разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 2-5% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00362] LC-MS (способ 8B): Rt 4,06 мин.; MS масса/заряд 441,3=[M+H]+

[00363] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,42 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 8,37 (t, *J*=6,1 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,91 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,71 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,70 (t, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 2,40 (s, 6H), 1,16 (s, 6H). Сигнал CH_2 не наблюдали.

Пример 12. 2-(3-Цианофенил)-3-(2-этилпиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



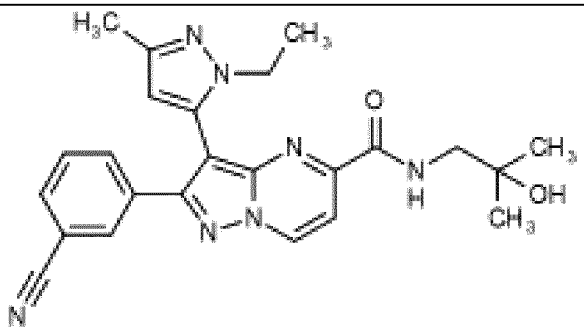
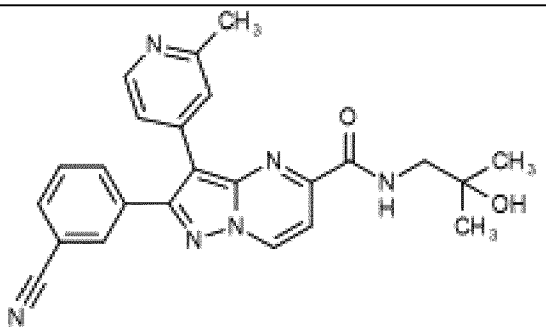
[00364] Смесь 3-бром-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида (промежуточное соединение B) (60 мг, 0,14 ммоль), (2-этилпиразол-3-ил)бороновой кислоты (22 мг, 0,16 ммоль) и K_2CO_3 (40 мг, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,20 мл) дегазировали в потоке N_2. Добавляли $Pd(tBu_3P)_2$ (4 мг, 0,01 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество (2-этилпиразол-3-ил)бороновой кислоты (11 мг, 0,08 ммоль) и смесь нагревали в течение дополнительного часа. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разделяли между H_2O (15 мл) и EtOAc (20 мл), органическую часть разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 3% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

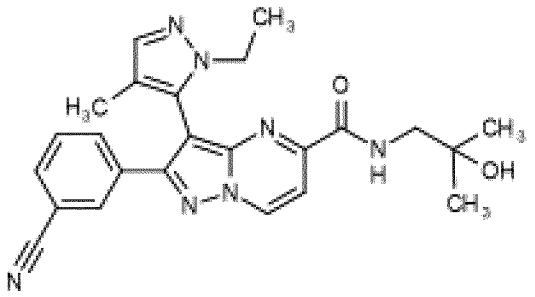
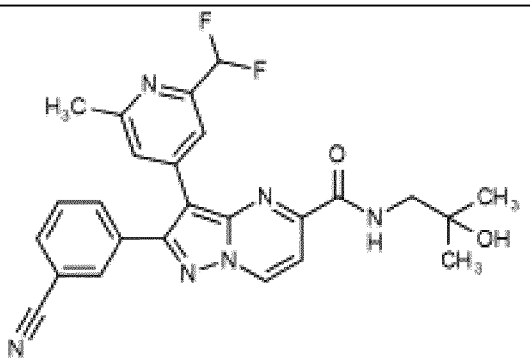
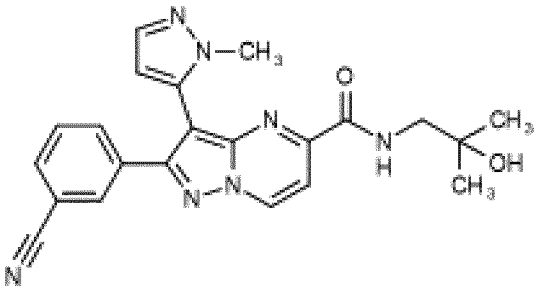
[00365] LC-MS (способ 8B): Rt 3,95 мин.; MS масса/заряд 430,3=[M+H]+

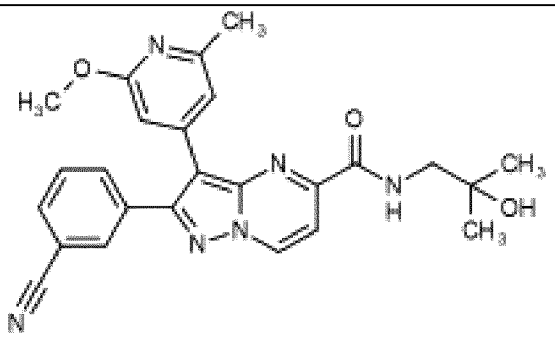
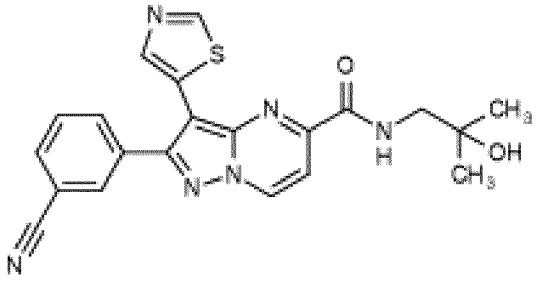
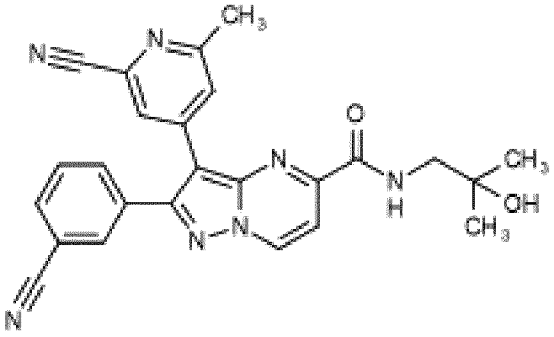
[00366] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,44 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,21 (t, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,84 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,73 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,67 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,63 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 6,33 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,94 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,29 (d, *J*=6,2 Гц, 2H), 1,20 (t, *J*=7,2 Гц, 3H), 1,09 (s, 6H).

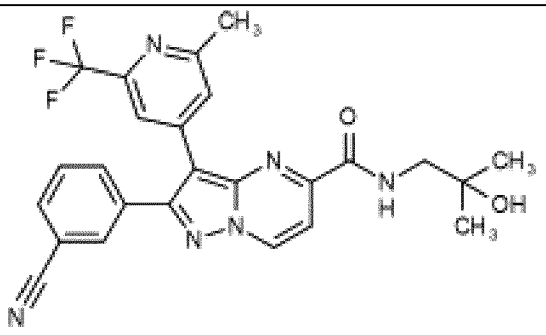
[00367] Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex12) получали аналогично примеру 12 из 3-бром-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида (промежуточное соединение B) и подходящей бороновой кислоты или сложного боронатного эфира.

Таблица Ex12

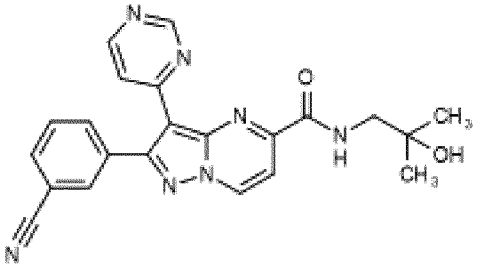
Пр.	**Структура и название**	**Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР**
12.1	 2-(3-Цианофенил)-3-(2-этил-5-метилпиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,06 мин.; MS масса/заряд 444,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,22 (t, J=6,2 Гц, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,92 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,85 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,17 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,10 (s, 6H).
12.2	 2-(3-Цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,90 мин.; MS масса/заряд 427,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 9,21 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,39 (d, J=5,3 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,80 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,36 (d, J=5,4 Гц, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,27 (s, 6H). Способные к обмену протоны не наблюдали.

12.3	 2-(3-Цианофенил)-3-(2-этил-4-метилпиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,48 мин.; MS масса/заряд 442,3=[M-H]- ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 9,24 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,77 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,58 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,92 (qd, J=7,1, 2,2 Гц, 2H), 3,40 (q, J=13,5 Гц, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,24-1,15 (m, 9H). Способные к обмену протоны не наблюдали.
12.4	 2-(3-Цианофенил)-3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,23 мин.; MS масса/заряд 477,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 9,23 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,65 (t, J=55,3 Гц, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,28 (s, 6H). Способные к обмену протоны не наблюдали.
12.5	 2-(3-Цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,75 мин.; MS масса/заряд 416,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 9,22 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,81 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,63 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,58 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,40 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 1,21 (s, 6H). Способные к обмену протоны не наблюдали.

12.6	 2-(3-Цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метокси-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,33 мин.; MS масса/заряд 457,2=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9,41 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,35 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,89 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,16 (s, 6H)
12.7	 2-(3-Цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-тиазол-5-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,79 мин.; MS масса/заряд 419,2=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (d, J=7,2 Гц, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,46 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,76 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).
12.8	 3-(2-Циано-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,14 мин.; MS масса/заряд 452,2=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,53 (t, J= 6,2 Гц, 1H), 8,12 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 8,03 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,87 (d, J= 4,0 Гц, 2H), 7,79-7,70 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,17 (s, 6H).

12.9	 2-(3-Цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-[2-метил-6-(трифторметил)-4-пиридил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,56 мин.; MS масса/заряд 495,2=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,48 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,44 (t, J= 6,0 Гц, 1H), 8,11 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,95 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,37-3,28 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,17 (s, 6H).

Пример 13. 2-(3-Цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-пиримидин-4-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



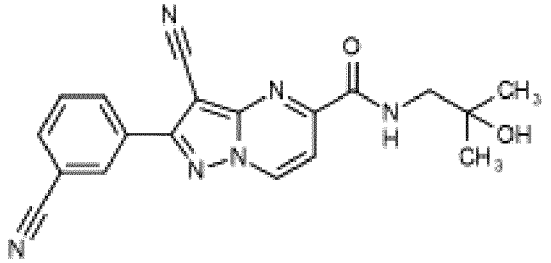
[00368] В дегазированный раствор 3-бром-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида (промежуточное соединение B) (50 мг, 0,12 ммоль) в THF (2 мл) добавляли трибутил(пиримидин-4-ил)станнан (0,04 мл, 0,13 ммоль), хлорид меди(I) (14 мг, 0,14 ммоль), хлорид лития (6 мг, 0,14 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (14 мг, 0,01 ммоль) и смесь нагревали до 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и после дополнительного дегазирования добавляли дополнительное количество трибутил(пиримидин-4-ил)станнана (89 мг, 0,24 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (14 мг, 0,01 ммоль) и смесь нагревали в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (15 мл) и H_2O (15 мл). Органическую часть разделяли и водную часть дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали 5% водн. раствором KF (2×20 мл), солевым раствором (2×20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и растворитель удаляли *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 2-4% MeOH в DCM обеспечивала получение желтого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в гексане, фильтровали, промывали с помощью Et_2O и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00369] LC-MS (способ 8B): Rt 3,61 мин.; MS масса/заряд 414,2=[M+H]+

[00370] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,49 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,86 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,61 (t, *J*=6,2 Гц, 1H), 8,44 (d, *J*=5,3 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=7,8 Гц, 1H),

7,96 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,79 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,70 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,36 (d, *J*=6,2 Гц, 2H), 1,17 (s, 6H).

Пример 14. 3-Циано-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

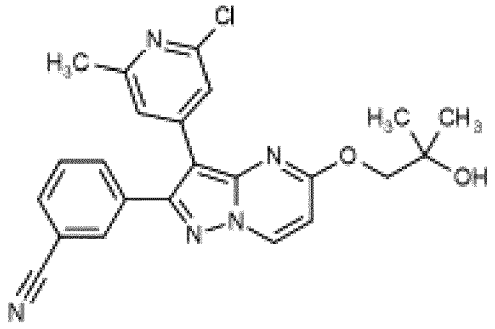


[00371] В дегазированный раствор 3-бром-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида (промежуточное соединение B), (50 мг, 0,12 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли цинковую пыль (16 мг, 0,24 ммоль), цианид цинка (34 мг, 0,29 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (10 мг, 0,01 ммоль) и смесь нагревали до 120 °C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и $Pd(tBu_3P)_2$ (6 мг, 0,01 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 1,5 ч. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc (5 мл) и фильтровали через хлопковую вату. Смесь дополнительно разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и H_2O (20 мл), органическую часть отделяли и водную часть дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (4×20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и растворитель удаляли *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 2% MeOH в DCM обеспечивала получение бесцветного твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в Et_2O, собирали посредством фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00372] LC-MS (способ 8B): Rt 3,84 мин.; MS масса/заряд 359,2=[M-H]-

[00373] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,58 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 8,62 (t, *J*=6,2 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,12 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,90 (t, *J*=7,9 Гц, с перекрыванием d, *J*=7,1 Гц, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,36 (d, *J*=6,2 Гц, 2H), 1,16 (s, 6H).

Пример 15. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

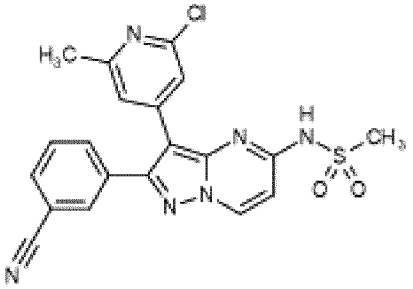


[00374] 1 M раствор LiHMDS (0,24 мл, 0,24 ммоль) в THF добавляли в раствор 2-метилпропан-1,2-диола (0,02 мл, 0,24 ммоль) в THF (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. 3-[5-Хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил (промежуточное соединение C), (70 мг, 0,18 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разделяли между EtOAc (5 мл) и водой (3 мл) и органическую часть отделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×5 мл) и объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 2-6% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00375] LC-MS (способ 8B): Rt 4,70 мин.; MS масса/заряд 434,2/436,2=[M+H]+

[00376] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,07 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,80 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).

Пример 16. *N*-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]метансульфонамид

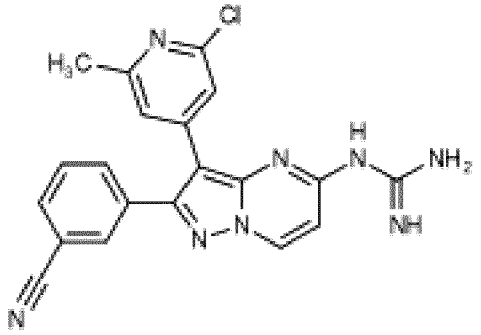


[00377] DBU (0,03 мл, 0,22 ммоль) добавляли в раствор 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) (70 мг, 0,18 ммоль) и метансульфонамида (21 мг, 0,22 ммоль) в NMP (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 90 мин. Добавляли дополнительное количество метансульфонамида (21 мг, 0,22 ммоль) и перемешивание продолжали при 40°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество метансульфонамида (21 мг, 0,22 ммоль) и DBU (0,03 мл, 0,22 ммоль) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 40°C в течение ночи. Полученную смесь разбавляли с помощью MeOH (2 мл) и воды (0,5 мл) и неочищенный продукт очищали последовательно при следующих условиях: C18 хроматография с обращенной фазой с элюированием градиентом 5-25% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) с последующей хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом 0-8% MeOH в DCM. Материал затем дополнительно очищали посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с градиентом 30-45% MeCN в воде (+0,1 вес. % муравьиная кислота), очисткой посредством обращенной фазы с элюированием градиентом 5-25% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH), затем наконец посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-8% MeOH в DCM, что обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

[00378] LC-MS (способ 8B): Rt 3,08 мин.; MS масса/заряд 439,1/441,1=[M+H]+

[00379] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,64 (s, 1H), 9,05 (d, *J*= 7,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, *J*= 7,8 Гц, 1H), 7,88 (d, *J*= 7,9 Гц, 1H), 7,72 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,69 (d, *J*= 7,4 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Пример 16.1. 1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]гуанидин

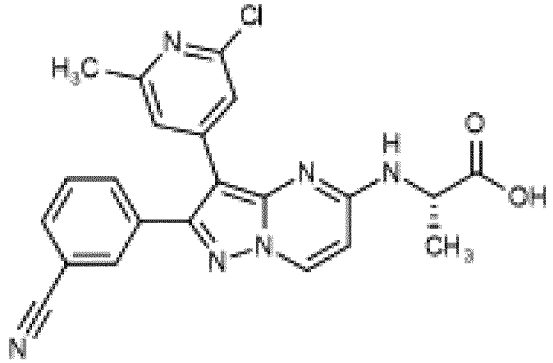


[00380] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C), гуанидина гидрохлорида и DBU (5 экв.) при 100°C аналогично примеру 16.

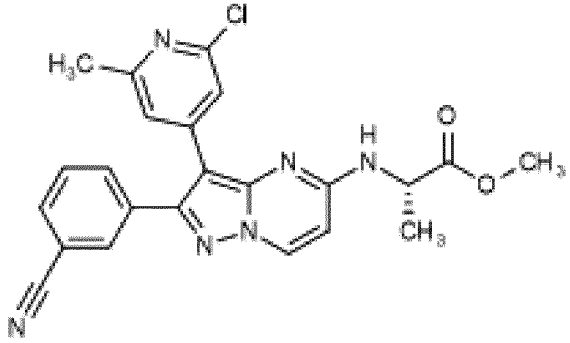
[00381] LC-MS (способ 8B): Rt 4,05 мин.; MS масса/заряд 403,2=[M+H]+

[00382] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,98 (t, J= 1,7 Гц, 1H), 7,94 (dt, J= 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,83 (dt, J= 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,54-7,27 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,36 (d, J= 7,4 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H).

Пример 17. (*2S*)-2-[[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]пропановая кислота



[00383] Стадия 1. Метил-(2S)-2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]пропаноат



[00384] Метил-(2S)-2-аминопропаноат (25 мг, 0,24 ммоль) добавляли в суспензию DIPEA (0,1 мл, 0,55 ммоль) и 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) (70 мг, 0,18 ммоль) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и затем при 70°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество метил-(2S)-2-аминопропаноата (25 мг, 0,24 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 0,55 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой отделяли и органический слой промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 2-10% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла.

[00385] LC-MS (способ 5A): Rt 2,96 мин.; MS масса/заряд 447,2=[M+H]+

[00386] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 8,40 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,83 (dt, *J*=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,55 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,48 (d, *J*=7,2 Гц, 3H).

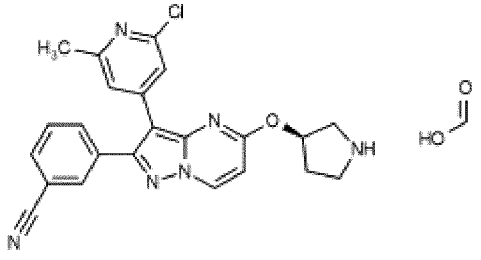
[00387] Стадия 2. (*2S*)-2-[[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пропановая кислота

[00388] Раствор LiOH (11 мг, 0,46 ммоль) в воде (1 мл) добавляли в раствор метил-(2S)-2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пропаноата (стадия 1) (82 мг, 0,18 ммоль) в THF (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой разделяли и водную часть подкисляли до ~pH 1 с помощью 2 M HCl (водн.). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл) и органическую часть высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 20-45% MeCN в воде (+0,1 вес. % муравьиная кислота) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

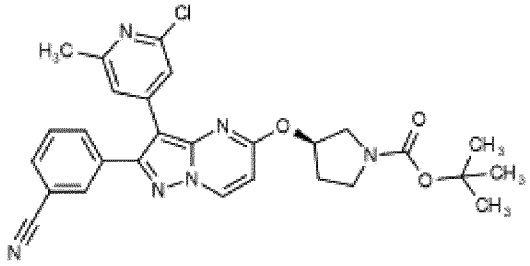
[00389] LC-MS (способ 8A): Rt 4,29 мин.; MS масса/заряд 433,3/435,2=[M+H]+

[00390] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,84 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,70 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,61 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,46 (d, *J*=7,1 Гц, 3H). Протон OH не наблюдали

Пример 18. Формиат 3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3R)-пирролидин-3-ил]окси-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила



[00391] Стадия 1. *трет*-Бутил-(3R)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]оксипирролидин-1-карбоксилат



[00392] NaH (10 мг, 0,24 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-(3R)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (45 мг, 0,24 ммоль) в THF (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. В эту смесь добавляли 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил (промежуточное соединение C) (70 мг, 0,18 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разделяли между EtOAc (5 мл) и водой (3 мл). Органический слой разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×5 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевой смолы.

[00393] LC-MS (способ 3B): Rt 2,96 мин.; MS масса/заряд 531,2=[M+H]+

[00394] ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,15 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 8,05 (dt, *J*=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (dt, *J*=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,77 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 6,87 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,88-3,71 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,26 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

[00395] Стадия 2. Формиат 3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3R)-пирролидин-3-ил]окси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила

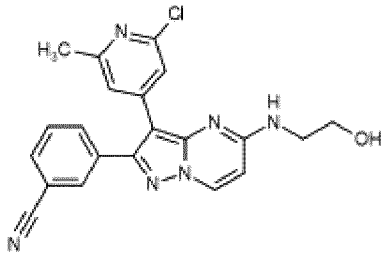
[00396] 4 M HCl в 1,4-диоксане (0,46 мл, 1,84 ммоль) добавляли в суспензию *трет*-бутил-(3R)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]оксипирролидин-1-карбоксилата (стадия 1) (98 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (0,50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и очистка посредством обращенной фазы C18 с элюированием градиентом 5-90% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) с последующим 5-60% MeCN в воде (+0,1 вес. % муравьиная кислота) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[00397] LC-MS (способ 15B): Rt 8,86 мин.; MS масса/заряд 431,1/433,0= [MH]+

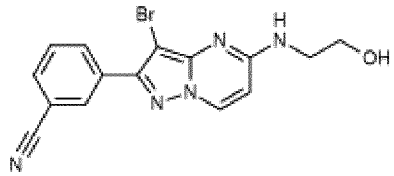
[00398] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,07 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,99 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,72 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,75 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 5,47 (t, *J*=6,0 Гц, 1H), 3,28 (dd, *J*=12,9, 5,5 Гц, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,99 (dd, *J*=20,9, 12,9 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H). Протон NH не наблюдали.

Пример 19. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-

гидроксиэтиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



[00399] Стадия 1. 3-[3-Бром-5-(2-гидроксиэтиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



[00400] 2-Аминоэтанол (0,09 мл, 1,5 ммоль) добавляли в суспензию 3-(3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение E1) (100 мг, 0,30 ммоль) в DMF (1 мл) и перемешивали при 90°C в течение 30 мин. Обеспечивали охлаждение полученной смеси до комнатной температуры и добавляли по каплям в перемешиваемую воду (20 мл). Осадок собирали посредством фильтрации и промывали с помощью воды (2×5 мл). Твердое вещество подвергали азеотропной перегонке из ацетона (30 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

[00401] LC-MS (способ 5A): Rt 2,31 мин.; MS масса/заряд 358,0/360,1=[M+2+H]+

[00402] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 8,26 (dt, *J*=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,93 (dt, *J*=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,74 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,46 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,83 (t, *J*=5,1 Гц, 1H), 3,62 (q, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H).

[00403] Стадия 2. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-гидроксиэтиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

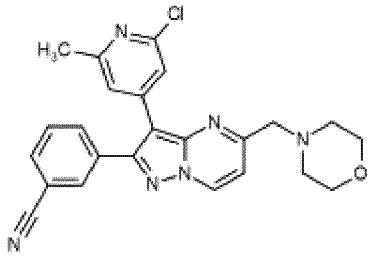
[00404] 3-[3-Бром-5-(2-гидроксиэтиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил (стадия 1) (107 мг, 0,30 ммоль), (2-хлор-6-метил-4-пиридил)бороновую кислоту (77 мг, 0,45 ммоль) и K_2CO_3 (83 мг, 0,60 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (4 мл) дегазировали в потоке N_2 и обрабатывали с помощью $Pd(tBu_3P)_2$ (23 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 45 мин. и затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь адсорбировали на силикагеле перед очисткой посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 2-10% MeOH в DCM с последующей C18 хроматографией с обращенной фазой с элюированием градиентом 20-50% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00405] LC-MS (способ 8A): Rt 6,88 мин.; MS масса/заряд 405,1/407,0=[M+H]+

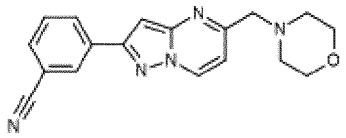
[00406] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,82 (dt, *J*=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (td, *J*=7,8, 0,8 Гц, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 6,51

(d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,83 (t, *J*=5,2 Гц, 1H), 3,67 (q, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,49 (q, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H).

Пример 20. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(морфолинометил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



[00407] Стадия 1. 3-[5-(Морфолинометил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

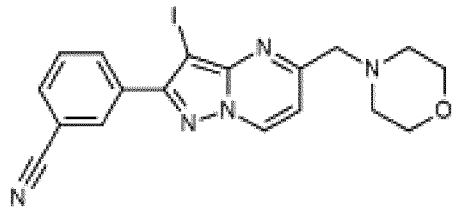


[00408] Суспензию 3-(5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C2) (200 мг, 0,79 ммоль), калия (морфолин-4-ил)метилтрифторбората (195 мг, 0,94 ммоль) и цезия карбоната (640 мг, 1,96 ммоль) в смеси воды (0,50 мл) и 1,4-диоксана (5 мл) в атмосфере азота обрабатывали с помощью $Pd(tBu_3P)_2$ (40 мг, 0,08 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (2×5 мл). Твердое вещество суспендировали в ацетоне и фильтровали, промывали ацетоном (2×5 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

[00409] LC-MS (способ 3A): Rt 1,14 мин.; MS масса/заряд 320,2=[M+H]+

[00410] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,08 (dd, *J*=7,2, 0,9 Гц, 1H), 8,47 (t, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,37 (dt, *J*=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,90 (dt, *J*=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,72 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,64-3,61 (m, 4H), 2,49-2,45 (m, 4H).

[00411] Стадия 2. 3-[3-Йод-5-(морфолинометил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



[00412] Суспензию 3-[5-(морфолинометил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (стадия 1) (203 мг, 0,64 ммоль), N-йодсукцинимида (157 мг, 0,70 ммоль) в MeCN (6 мл) и DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество N-йодсукцинимида (157 мг, 0,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин.

Полученную смесь добавляли по каплям в перемешиваемую воду (50 мл) и осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (2×5 мл). Твердое вещество подвергали азеотропной перегонке из ацетона (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[00413] LC-MS (способ 5B): Rt 2,99 мин.; MS масса/заряд 446,0=[M+H]+

[00414] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,40 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 8,46-8,27 (m, 2H), 8,07-7,98 (m, 1H), 7,88-7,75 (m, 1H), 7,29 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 4,77-4,60 (m, 2H), 4,14-3,96 (m, 2H), 3,89-3,67 (m, 4H), 3,70-3,52 (m, 2H).

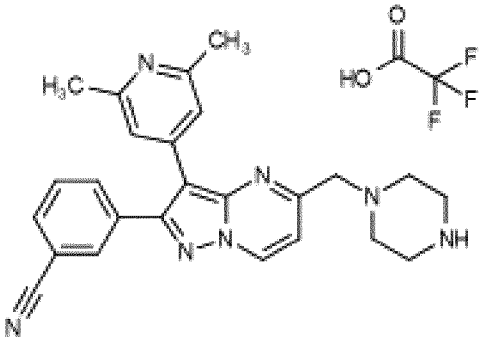
[00415] Стадия 3. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(морфолинометил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

[00416] Смесь 3-[3-йод-5-(морфолинометил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (стадия 2) (170 мг, 0,24 ммоль), (2-хлор-6-метил-4-пиридил)бороновой кислоты (61 мг, 0,36 ммоль) и карбоната калия (65 мг, 0,47 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (4 мл) дегазировали с помощью N_2 и обрабатывали с помощью $Pd(tBu_3P)_2$ (18 мг, 0,04 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 2 ч. 30 мин. добавляли дополнительное количество (2-хлор-6-метил-4-пиридил)бороновой кислоты (61 мг, 0,36 ммоль) и $Pd(tBu_3P)_2$ (18 мг, 0,04 ммоль) и перемешивание продолжали при 80°C в течение 45 мин. Обеспечивали охлаждение полученной смеси до комнатной температуры и неочищенную смесь адсорбировали на силикагеле. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 2-10% MeOH в DCM с последующей C18 хроматографией с обращенной фазой с элюированием градиентом 35-55% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

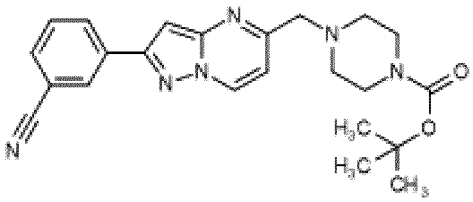
[00417] LC-MS (способ 15B): Rt 7,75 мин.; MS масса/заряд 445,1/447,0=[M+H]+

[00418] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,21 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,99 (dt, *J*=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,86 (dt, *J*=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,67-3,60 (m, 4H), 2,54-2,49 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

Пример 20.1. 3-[3-(2,6-Диметил-4-пиридил)-5-(пиперазин-1-илметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила трифторацетат



[00419] Стадия 1. трет-Бутил-4-[[2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилат

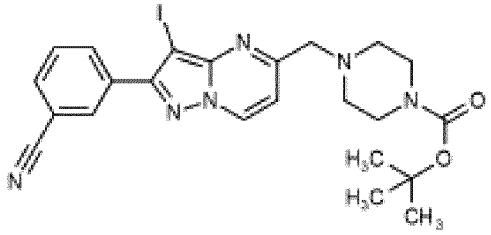


[00420] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C2) и (4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)метилтрифторбората калия аналогично примеру 20, стадия 1.

[00421] LC-MS (способ 5B): Rt 3,04 мин.; MS масса/заряд 419,6=[M+H]+

[00422] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,08 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,47 (t, J= 1,7 Гц, 1H), 8,37 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,90 (dt, J= 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,72 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,16 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,38-3,33 (m, 4H), 2,43 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 1,40 (s, 9H).

[00423] Стадия 2. трет-Бутил-4-[[2-(3-цианофенил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилат

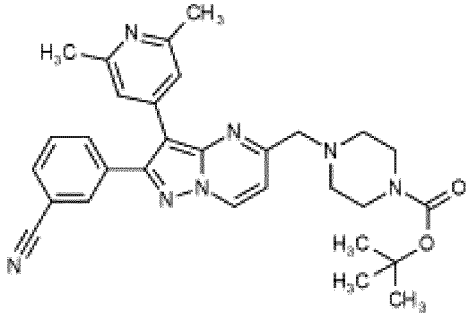


Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-4-[[2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилата (стадия 1) и N-йодсукцинимида аналогично примеру 20, стадия 2.

LC-MS (способ 5B): Rt 3,42 мин.; MS масса/заряд 545,1=[M+H]+

1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,13 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,34 (d, J= 1,7 Гц, 1H), 8,32-8,26 (m, 1H), 7,99 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,80 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,41-3,35 (m, 4H), 2,45 (t, J= 5,1 Гц, 4H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 3. трет-Бутил-4-[[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-4-[[2-(3-цианофенил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилата (стадия 2) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) аналогично примеру 20, стадия 3.

LC-MS (способ 5B): Rt 3,09 мин.; MS масса/заряд 522,4= [M-H]-

1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,18 (d, J= 7,3 Гц, 1H), 7,99 (t, J= 1,7 Гц, 1H), 7,95 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,68 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,39-3,35 (m, 4H), 2,47 (t, J= 4,9 Гц, 4H), 2,39 (s, 6H), 1,40 (s, 9H).

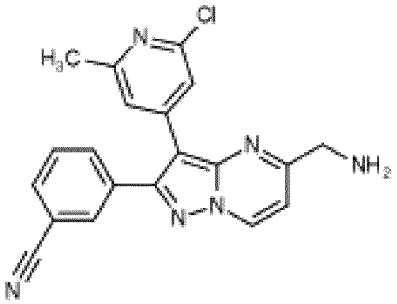
Стадия 4. 3-[3-(2,6-Диметил-4-пиридил)-5-(пиперазин-1-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила трифторацетат

Трифторуксусную кислоту (0,15 мл, 1,91ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил-4-[[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилата (стадия 3) (67 мг, 0,13 ммоль) в DCM (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и твердый остаток растирали в порошок с диэтиловым эфиром (2 мл) и ацетонитрилом (2 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

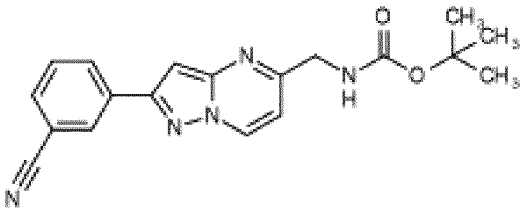
LC-MS (способ 8B): Rt 4,17 мин.; MS масса/заряд 424,3=[M#H]+

1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,35 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,90 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,78-7,64 (m, 3H), 7,44 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,18 (s, 4H), 2,75 (t, J= 4,8 Гц, 4H), 2,60 (s, 6H)

Пример 21. 3-[5-(Аминометил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил



Стадия 1. *трет*-Бутил-N-[[2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]метил]карбамат



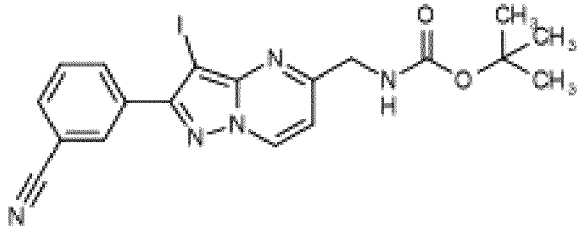
Смесь 3-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C2) (200 мг, 0,79 ммоль), (*трет*-бутоксикарбониламино)метилтрифторбората калия (223 мг, 0,94 ммоль) и карбоната цезия (640 мг, 1,96 ммоль) в воде (0,50 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали с помощью N_2 и обрабатывали с помощью $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (56 мг, 0,08 ммоль). После перемешивания при 90°C в течение ночи добавляли дополнительное количество $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (56 мг, 0,08 ммоль) и перемешивание продолжали при 100°C в течение 3 ч. Последовательно добавляли дополнительное количество (*трет*-бутоксикарбониламино)метилтрифторбората калия (93 мг, 0,39 ммоль) и $Pd(tBu_3P)_2$ (40 мг,

0,08 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Полученную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл) и смесь фильтровали, промывали собранный материал с помощью EtOAc (10 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде черного масла.

LC-MS (способ 5A): Rt 2,85 мин.; MS масса/заряд 250,1 [M-Boc+H]+

1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,09 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 7,90 (dt, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,72 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,28 (d, J=6,2 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H).

Стадия 2. *трет*-Бутил-N-[[2-(3-цианофенил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]метил]карбамат

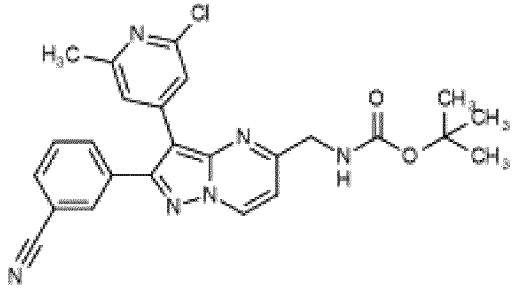


Раствор *трет*-бутил-N-[[2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]метил]карбамата (стадия 1) (274 мг, 0,79 ммоль), N-йодсукцинимида (265 мг, 1,18 ммоль) и MeCN (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную смесь адсорбировали на силикагеле и очистка посредством хроматографии с элюированием градиентом 1-3% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

LC-MS (способ 5A): Rt 3,18 мин.; MS масса/заряд 376,0=[M-Boc+H]+

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 8,35 (t, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,80 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,61 (t, *J*=6,2 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 4,33 (dd, *J*=6,4, 3,1 Гц, 2H), 1,37 (s, 9H).

Стадия 3. *трет*-Бутил-N-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]метил]карбамат



Смесь *трет*-бутил-N-[[2-(3-цианофенил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]метил]карбамата (стадия 2) (65 мг, 0,14 ммоль), (2-хлор-6-метил-4-пиридил)бороновой кислоты (35 мг, 0,21 ммоль) и карбоната калия (38 мг, 0,27 ммоль) в воде (0,50 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали с помощью N_2 и обрабатывали с помощью $Pd(tBu_3P)_2$ (11 мг, 0,02 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 45 мин. полученную смесь

охлаждали до комнатной температуры и адсорбировали на силикагеле. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 1-8% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

LC-MS (способ 5A): Rt 3,31 мин.; MS масса/заряд 475,0=[M+H]+

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,22 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,99 (dt, *J*=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,71 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,60 (t, *J*=6,1 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 4,35 (d, *J*=6,2 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

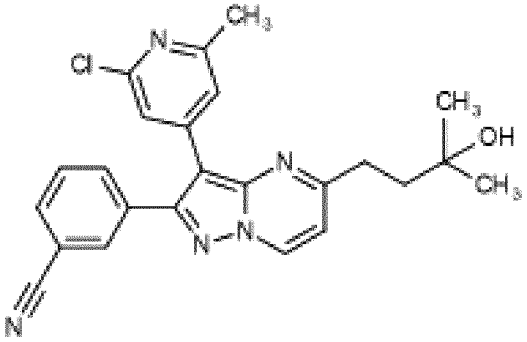
Стадия 4. 3-[5-(Аминометил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

4 M HCl в 1,4-диоксане (0,34 мл, 1,37 ммоль) добавляли в суспензию *трет*-бутил-N-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]метил]карбамата (стадия 3) (65 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (0,50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очистка посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 5-45% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

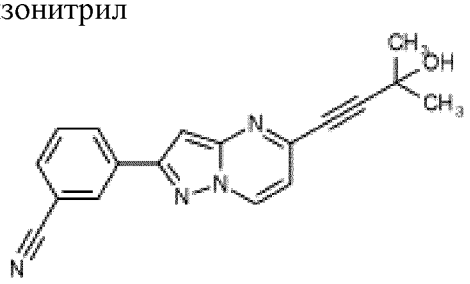
LC-MS (способ 8B): Rt 4,01 мин.; MS масса/заряд 375,2/377,2=[M+H]+

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,21 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,04 (t, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,99 (dt, *J*=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (dt, *J*=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (br s, 2H).

Пример 22. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



Стадия 1. 3-[5-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



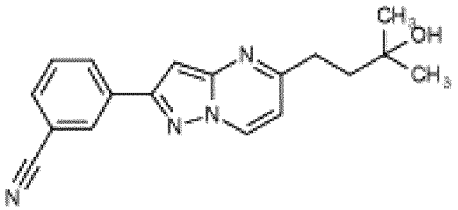
Смесь 2-метилбут-3-ин-2-ола (0,23 мл, 2,36 ммоль), 3-(5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C2) (300 мг, 1,18 ммоль) и

DABCO (0,36 мл, 2,36 ммоль) в DMF (12 мл) дегазировали с помощью N_2. CuI (45 мг, 0,24 ммоль) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (82,68 мг, 0,12 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь добавляли по каплям в перемешиваемую воду (100 мл) и после перемешивания в течение 5 мин. осадок собирали посредством фильтрации. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-5% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества.

LC-MS (способ 5B): Rt 2,73 мин.; MS масса/заряд 303,1=[M+H]+

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,13 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,72 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,06 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,73 (s, 1H), 1,51 (s, 6H).

Стадия 2. 3-[5-(3-Гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

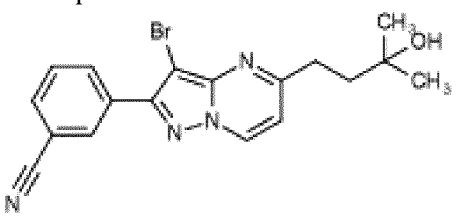


Смесь 3-[5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (стадия 1) (200 мг, 0,66 ммоль) и 10% Pd на угле (70 мг, 0,07 ммоль) в MeOH (15 мл) помещали в атмосферу водорода и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительные части 10% Pd на угле [2 x (140 мг, 0,13 ммоль)] и перемешивание продолжали в целом в течение 4,5 ч. Полученную смесь помещали в атмосферу азота и фильтровали через Celite® (фильтрующий материал), промывали с помощью MeOH (3×20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-10% MeOH в DCM с последующей хроматографией на силикагеле с элюированием градиентом 0-2% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества.

LC-MS (способ 5B): Rt 2,57 мин.; MS масса/заряд 307=[M+H]+

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,99 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,35 (dd, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,99 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 2,94-2,73 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,16 (s, 6H).

Стадия 3. 3-[3-Бром-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



В раствор 3-[5-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (стадия 2) (130 мг, 0,42 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NBS (76 мг, 0,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь добавляли по каплям в перемешиваемую воду (20 мл) и осадок собирали посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества.

LC-MS (способ 5B): Rt 3,01 мин.; MS масса/заряд 385,0/387,0=[M+H]+

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,08 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,79 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,96-2,88 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,17 (s, 6H).

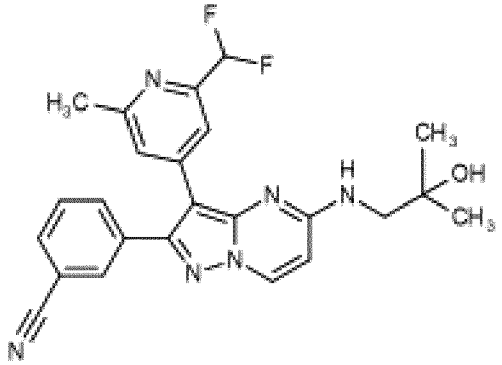
Стадия 4. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

Смесь 3-[3-бром-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (стадия 3) (115 мг, 0,30 ммоль), 2-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (79 мг, 0,31 ммоль) и K_2CO_3 (124 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) дегазировали в потоке N_2. Добавляли $Pd(tBu_3P)_2$ (15 мг, 0,03 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям в перемешиваемую воду (40 мл). Осадок собирали посредством фильтрации и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-5% MeOH в DCM. Дополнительная очистка посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 40-80% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

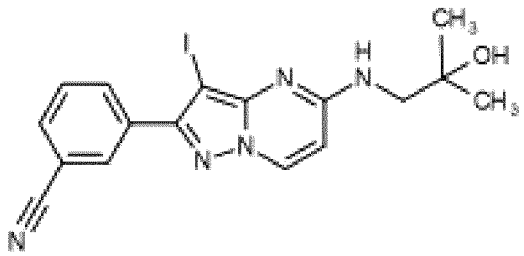
LC-MS (способ 8B): Rt 4,71 мин.; MS масса/заряд 432,3/434,2=[M+H]+

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,14 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,17 (s, 6H).

Пример 23. 3-[3-[2-(Дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



Стадия 1. 3-[5-[(2-Гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



1-Амино-2-метилпропан-2-ол (0,08 мл, 0,85 ммоль) добавляли в суспензию DIPEA (0,15 мл, 0,85 ммоль) и 3-(5-хлор-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрил (промежуточное соединение C3) (250 мг, 0,66 ммоль) в NMP (3 мл) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Обеспечивали охлаждение полученной смеси до комнатной температуры и добавляли по каплям в перемешиваемую воду (20 мл). EtOAc (50 мл) добавляли и органический слой отделяли. Водную часть дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл) и объединенные органические экстракты промывали смесью 1:1 солевого раствора и воды (2×20 мл), солевого раствора (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

LC-MS (способ 5B): Rt 2,86 мин.; MS масса/заряд 434,1=[M+H]+

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,27 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,23 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,73 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 6,55 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,41 (d, *J*=5,5 Гц, 2H), 1,18 (s, 6H).

Стадия 2. 3-[3-[2-Дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

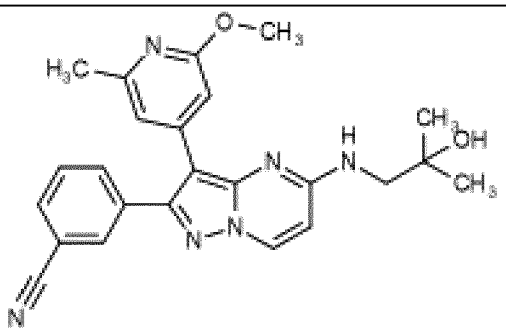
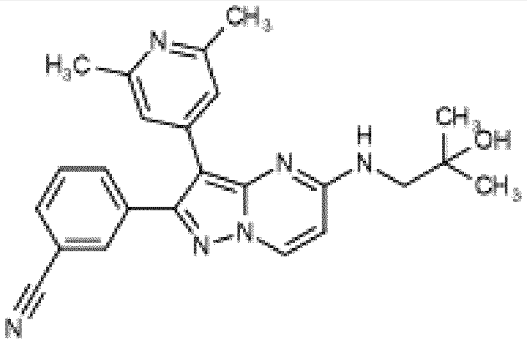
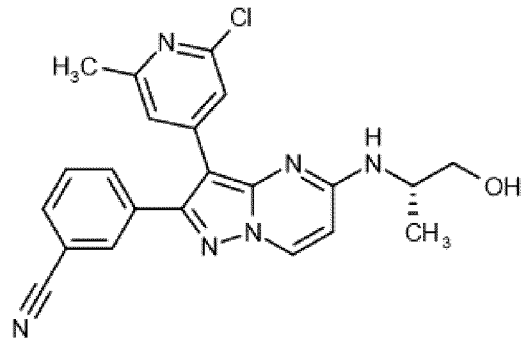
Смесь 3-[5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (стадия 1) (71 мг, 0,16 ммоль), 2-(дифторметил)-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (66 мг, 0,25 ммоль) и карбоната калия (45 мг, 0,33 ммоль) в воде (0,50 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали с помощью N_2 перед добавлением $Pd(tBu_3P)_2$ (12,56 мг, 0,02 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь адсорбировали на силикагеле и очистка посредством хроматографии с элюированием градиентом 2-8% MeOH в DCM с последующим растиранием диэтиловым эфиром (5 мл) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества.

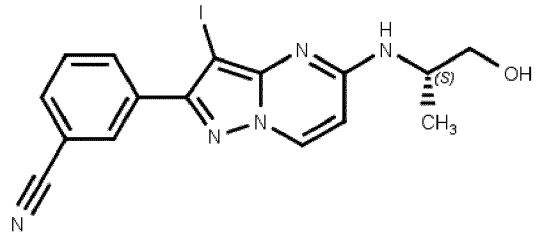
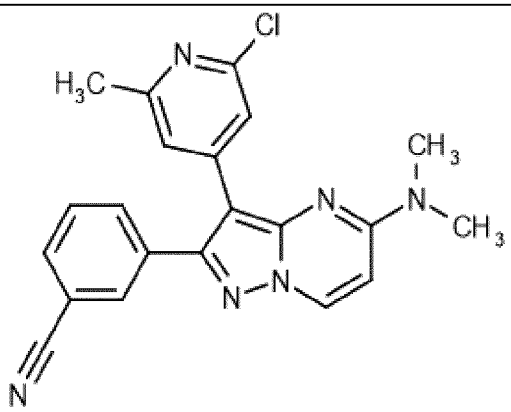
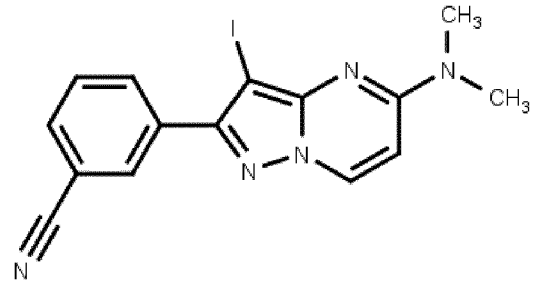
LC-MS (способ 15B): Rt 7,48 мин.; MS масса/заряд 449,3=[M+H]+

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,92 (t, *J*=6,1 Гц, 1H), 7,84 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,81 (t, *J*=55,3 Гц, 1H), 6,62 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,45 (d, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,19 (s, 6H).

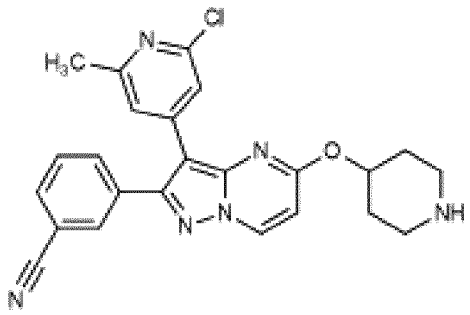
Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex23) получали аналогично примеру 23 из 3-(5-хлор-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C3) и подходящего амина и бороновой кислоты или сложного боронатного эфира.

Таблица Ex23

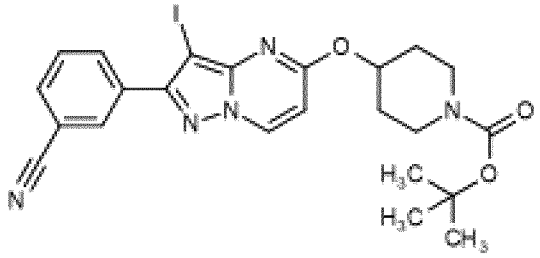
Пр.	Структура и название	Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР
23.1	 3-[5-[(2-Гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-(2-метокси-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 7,51 мин.; MS масса/заряд 429,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,66 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,63-6,55 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,41 (d, *J*=5,3 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,19 (s, 6H).
23.2	 3-[3-(2,6-Диметил-4-пиридил)-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 6,95 мин.; MS масса/заряд 413,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,56 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,66 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,42 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,19 (s, 6H).
23.3	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил Получен с помощью:	LC-MS (способ 15B): Rt 7,30 мин.; MS масса/заряд 419,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,69 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,50 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,55 (d, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,24 (d, *J*=6,6 Гц, 3H). **Данные промежуточного соединения** LC-MS (способ 5A): Rt 2,56 мин.; MS масса/заряд 420,0=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,49 (d,

	3-[3-йод-5-[[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила 	J= 7,5 Гц, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 8,23 (dt, J= 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (dt, J= 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,73 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 6,39 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 4,83 (t, J= 5,5 Гц, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,60-3,44 (m, 2H), 1,19 (d, J= 6,6 Гц, 3H).
23.4	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(диметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил Получен с помощью: 3-[5-(Диметиламино)-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила  (Побочный продукт реакции из примера 24, стадия 1)	LC-MS (способ 15B): Rt 8,63 мин.; MS масса/заряд 389,1/391,0=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,85 (dt, *J*=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,39 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 7,31 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 6,80 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 3,22 (s, 6H), 2,34 (s, 3H). **Данные промежуточного соединения** LC-MS (способ 5A): Rt 3,24 мин.; MS масса/заряд 390,0=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,75 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 6,71 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 3,20 (s, 6H).

Пример 24. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4-пиперидилокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил



Стадия 1. *трет*-Бутил-4-[2-(3-цианофенил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилат

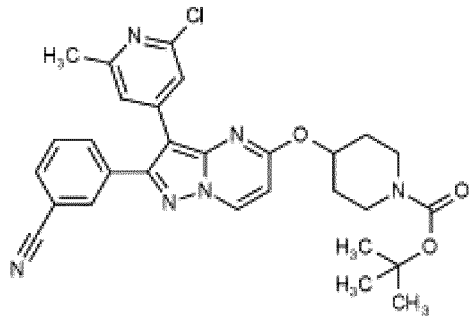


Гидрид натрия (14 мг, 0,34 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (69 мг, 0,34 ммоль) в THF (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. 3-(5-Хлор-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрил (промежуточное соединение C3) (100 мг, 0,26 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. MeOH (5 мл) добавляли для гашения реакционной смеси и полученную смесь концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-100% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS (способ 5A): Rt 3,99 мин.; MS масса/заряд 546,1=[M+H]+

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 8,32 (t, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 7,98 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,78 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,67 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 5,43-5,29 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,46-1,33 (m, 9H).

Стадия 2. *трет*-Бутил-4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил-4-[2-(3-цианофенил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилата (стадия 1) (95 мг, 0,17 ммоль), (2-хлор-6-метил-4-пиридил)бороновой кислоты (44,92 мг, 0,26 ммоль) и K_2CO_3 (48 мг, 0,35 ммоль)) в воде

(0,50 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали с помощью N_2 перед добавлением $Pd(tBu_3P)_2$ (13,4 мг, 0,03 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение полученной смеси до комнатной температуры и смесь адсорбировали на силикагеле. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-10% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS (способ 5A): Rt 3,99 мин.; MS масса/заряд 545,2=[M+H]+

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,08 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,99 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,87 (dt, *J*=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,72 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 6,78 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 5,34-5,16 (m, 1H), 3,88-3,76 (m, 2H), 3,73-3,58 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 3. 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4-пиперидилокси)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

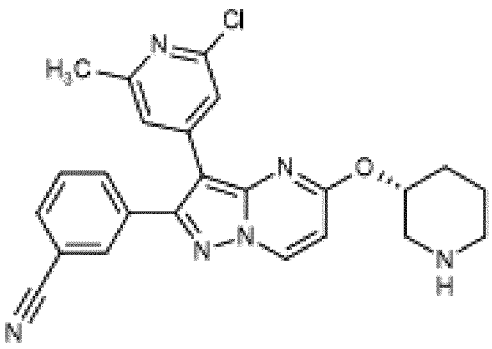
4 M HCl в 1,4-диоксане (0,44 мл, 1,75 ммоль) добавляли в суспензию *трет*-бутил-4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилата (стадия 2) (95 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (0,50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 10-45% MeCN в воде (+0,1 вес. % муравьиная кислота), затем 10-70% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

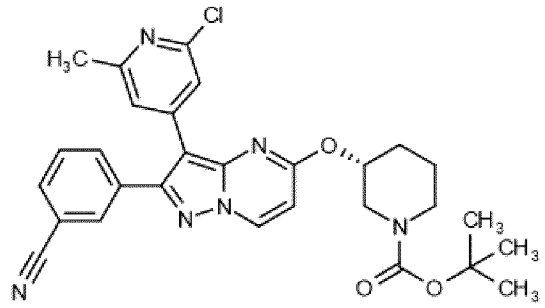
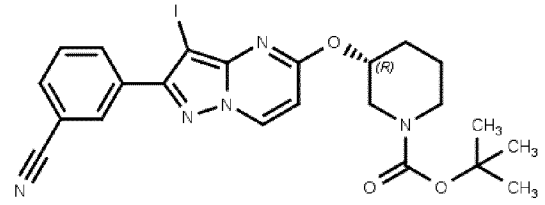
LC-MS (способ 15B): Rt 9,36 мин.; MS масса/заряд 445,2/447,0=[M+H]+

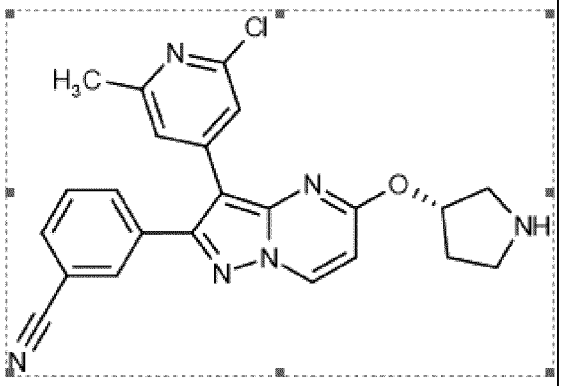
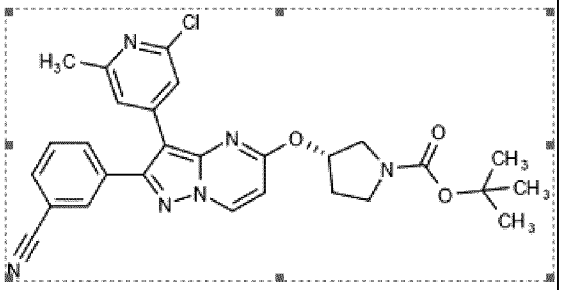
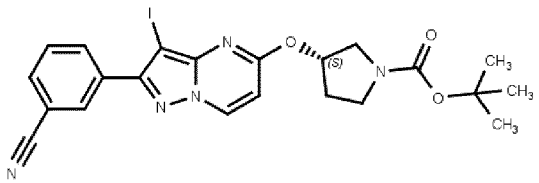
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,06 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 8,00 (dt, *J*=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (dt, *J*=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,72 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,38 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 7,28 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 6,76 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 5,19-5,06 (m, 1H), 3,03 (dt, *J*=12,8, 4,0 Гц, 2H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 2H). Протон NH не наблюдали.

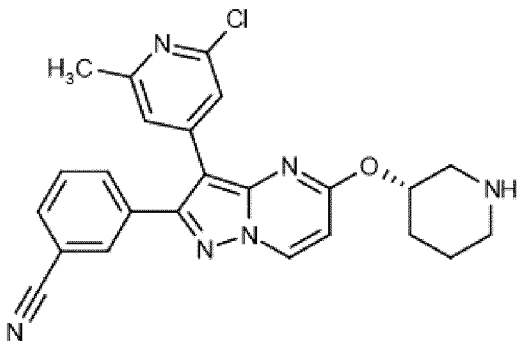
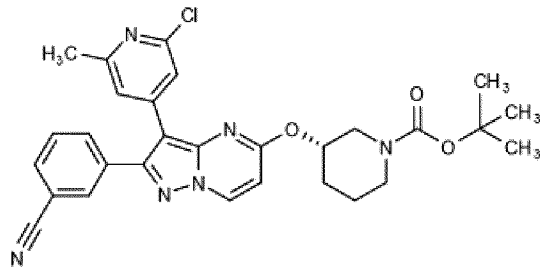
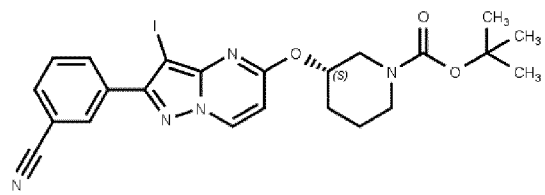
Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex24) получали аналогично примеру 24 из 3-(5-хлор-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C3) (стадия 1) и подходящего спирта.

Таблица Ex24

Пр.	**Структура и название**	**Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР**
24.1		LC-MS (способ 8B): Rt 4,89 мин.; MS масса/заряд 445,2/447,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,05 (d, *J*= 7,4 Гц, 1H), 8,03 (t, J= 1,7 Гц, 1H), 7,99 (dt, J= 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,72 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,75 (d, *J*= 7,5 Гц, 1H), 5,06-4,95

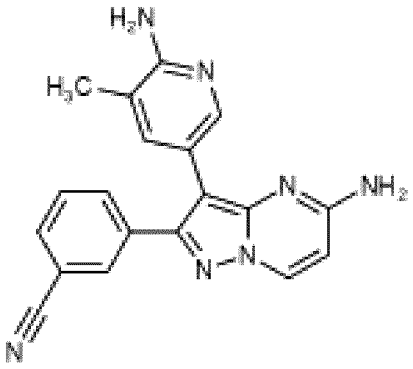
	3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-3-пиперидил]окси]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3R)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилата Получен с помощью:  трет-Бутил-(3R)-3-[2-(3-цианофенил)-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилата	(m, 1H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,81 (dt, J= 12,4, 4,2 Гц, 1H), 2,70 (dd, *J*= 11,9, 8,4 Гц, 1H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H). <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 5A): Rt 4,08 мин.; MS масса/заряд 545,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,09 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,76 (br s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,63-1,35 (m, 9H). <u>Данные промежуточного соединения</u> LC-MS (способ 3B): Rt 3,10 мин.; MS масса/заряд 546,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,09-9,01 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 8,03 (dt, J= 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,83 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 6,79-6,57 (m, 1H), 5,33-5,14 (m, 1H), 3,88-3,69 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 1H), 2,84 (br s, 1H), 2,06-1,93 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

24.2	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3S)-пирролидин-3-ил]окси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3S)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]оксипирролидин-1-карбоксилата Получен с помощью:  трет-Бутил-(3S)-3-[2-(3-цианофенил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]оксипирролидин-1-карбоксилата	LC-MS (способ 8B): Rt 4,59 мин.; MS масса/заряд 431,2/433,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,05 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,86 (dt, *J*=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,72 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,75 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 5,46-5,35 (m, 1H), 3,20 (dd, *J*=12,6, 5,7 Гц, 1H), 3,01 (dd, *J*=12,5, 2,5 Гц, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,83 (ddd, *J*=10,7, 7,9, 5,0 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,24-2,07 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H). Протон NH не наблюдали. Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 3B): Rt 2,95 мин.; MS масса/заряд 531,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,09 (d, J= 7,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J= 1,7 Гц, 1H), 7,99 (dt, J= 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (dt, J= 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,72 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 6,81 (d, J= 7,4 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,83-3,65 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 5A): Rt 3,80 мин.; MS масса/заряд 532,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,06 (d, J= 7,4 Гц, 1H), 8,37 (t, J= 1,7 Гц, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,03 (dt, J= 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 6,76 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 5,71 (d, J= 17,6 Гц, 1H), 3,88-3,73 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,16 (d, J= 11,4 Гц, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,78 (br s, 1H), 1,45 (s, 9H).

24.3	 3-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-3-пиперидил]окси]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил Получен с помощью:  *трет*-Бутил-(3S)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилата Получен с помощью:  трет-Бутил-(3S)-3-[2-(3-цианофенил)-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилата	LC-MS (способ 8B): Rt 4,80 мин.; MS масса/заряд 445,2/447,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,05 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,87 (dt, *J*=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,72 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 6,75 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,70 (dd, *J*=11,9, 8,4 Гц, 1H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,70-1,42 (m, 2H). Протон NH не наблюдали. Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 3B): Rt 3,06 мин.; MS масса/заряд 545,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,09 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (dt, J= 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,71 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,75 (br s, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,15 (br s, 1H), 2,59-2,49 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,09 (br s, 1H), 1,91 (br s, 1H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). Данные промежуточного соединения LC-MS (способ 5A): Rt 3,92 мин.; MS масса/заряд 546,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,06 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 8,03 (dt, J= 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,83 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 6,80-6,58 (m, 1H), 5,21 (br s, 1H), 3,89-3,70 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,84 (br s, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H)

Пример 26. 3-[5-Амино-3-(6-амино-5-метил-3-пиридил)пиразоло[1,5-

а]пиримидин-2-ил]бензонитрил



[00424] Смесь 3-(5-амино-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение D) (120 мг, 0,33 ммоль), 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (11 мг, 0,50 ммоль) и K_2CO_3 (138 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) дегазировали в потоке N_2. Добавляли $Pd(tBu_3P)_2$ (17 мг, 0,03 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. 15 мин. Добавляли дополнительное количество $Pd(tBu_3P)_2$ (17 мг, 0,03 ммоль) и 3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (50 мг, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение дополнительного 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям в перемешиваемую воду (40 мл). Осадок собирали посредством фильтрации. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-10% MeOH в DCM обеспечивала получение желтого твердого вещества, которое растирали в порошок с MeOH (2 мл), промывали с помощью MeOH (1 мл) и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

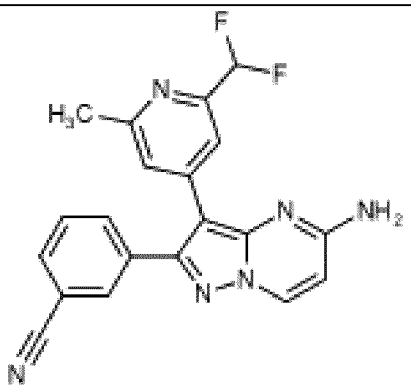
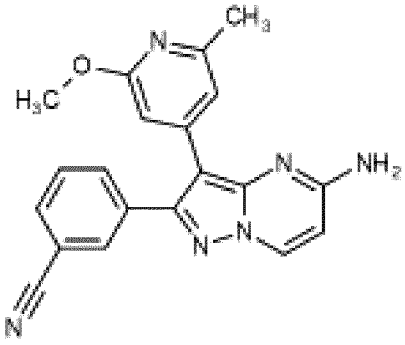
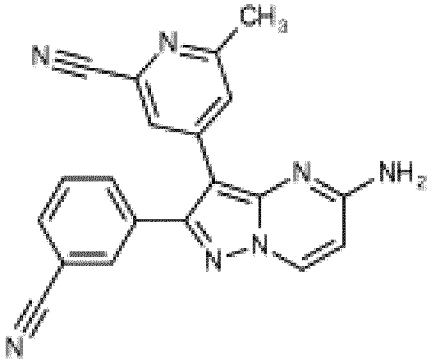
[00425] LC-MS (способ 8B): Rt 3,40 мин.; MS масса/заряд 342,0=[M+H]+

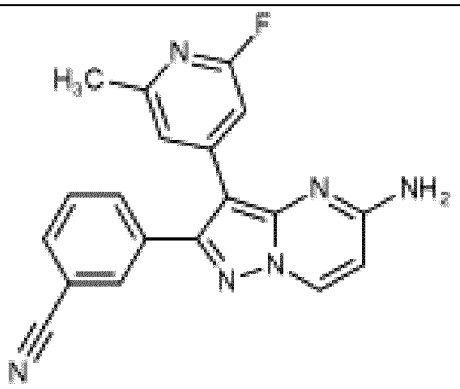
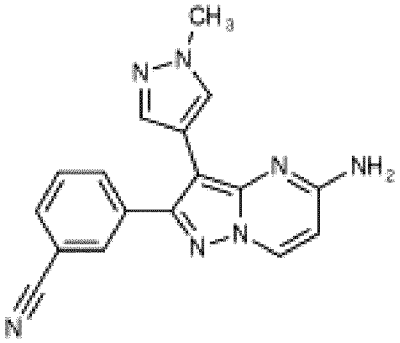
[00426] 1H ЯМР (400 МГц, 1,4-диоксан-d8) δ 8,55 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,68 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,57 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex26) получали аналогично примеру 26 из 3-(5-амино-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение D) и подходящей бороновой кислоты или сложного боронатного эфира.

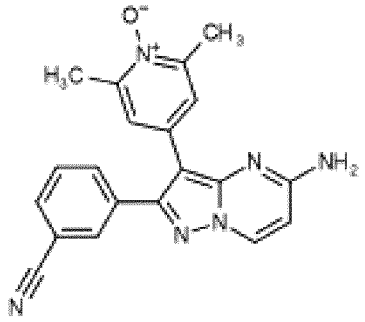
Таблица Ex26

Пр.	**Структура и название**	**Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР**

26.1	 3-[5-Амино-3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 4,00 мин.; MS масса/заряд 377,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,78 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,79 (t, J=55,2 Гц, 1H), 6,41 (d, J=7,5 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).
26.2	 3-[5-Амино-3-(2-метокси-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 4,08 мин.; MS масса/заряд 357,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,60 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,77 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,63 (td, J=7,8, 0,8 Гц, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 6,37 (d, J=7,5 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).
26.3	 4-[5-Амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 3,96 мин.; MS масса/заряд 352,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,64 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,88 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,79 (dt, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,46 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,40 (s, 2H), 6,43 (d, J=7,5 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H).

26.4	 3-[5-Амино-3-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 3,96 мин.; MS масса/заряд 345,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,80 (dt, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,42 (d, J=7,5 Гц, 1H), 2,31 (s, 3H).
26.5	 3-[5-Амино-3-(1-метилпиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 5,76 мин.; MS масса/заряд 316,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,54 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,98 (t, J=1,7 Гц, 1H), 7,92 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,30 (d, J=7,5 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H).

Пример 27. 3-[5-Амино-3-(2,6-диметил-1-оксидо-пиридин-1-ий-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



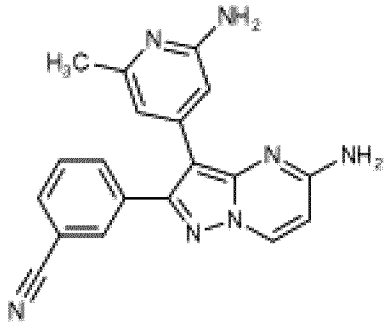
[00427] Смесь 4-бром-2,6-диметил-1-оксидо-пиридин-1-ия (промежуточное соединение J) (201 мг, 1 ммоль), бис(пинаколато)дибора (304 мг, 1,2 ммоль) и ацетата калия (294 мг, 2,99 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали с помощью N_2. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (73 мг, 0,10 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. и затем при 50°C в течение 6 ч. Полученную смесь фильтровали, промывали с помощью DCM (2×10 мл) и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Смесь неочищенного продукта, 3-(5-амино-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение D) (120 мг, 0,33 ммоль) и K_2CO_3 (137,77 мг, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл)

дегазировали с помощью N_2 перед добавлением $Pd(tBu_3P)_2$ (17 мг, 0,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 21,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь добавляли по каплям в перемешиваемую воду (60 мл) и осадок собирали посредством фильтрации и высушивали путем азеотропной перегонки из MeOH (30 мл). Твердое вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-10% MeOH в DCM и последующая C18 хроматография с обращенной фазой с элюированием градиентом 10-60% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде светло-серого твердого вещества.

[00428] LC-MS (способ 8B): Rt 3,20 мин.; MS масса/заряд 357,3=[M+H]+

[00429] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,60 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,89 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (dt, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 6,37 (d, J=7,5 Гц, 1H), 2,30 (s, 6H).

Пример 27.1. 3-[5-Амино-3-(2-амино-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

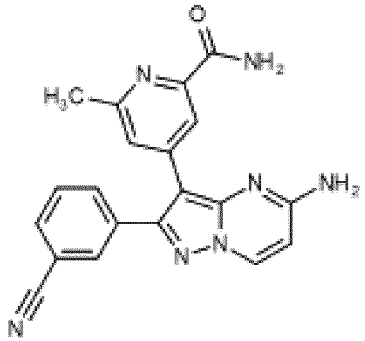


[00430] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5-амино-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение D) и 4-бром-6-метилпиридин-2-амина аналогично примеру 27.

[00431] LC-MS (способ 8B): Rt 3,65 мин.; MS масса/заряд 342,2=[M+H]+

[00432] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,59 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,91 (t, J=1,7 Гц, 1H), 7,86 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,79 (dt, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,36 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

Пример 27.2. 4-[5-Амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид

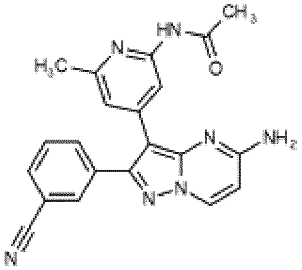


[00433] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5-амино-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение D) и 4-хлор-6-метилпиридин-2-карбоксамида (промежуточное соединение K) аналогично примеру 27.

[00434] LC-MS (способ 8B): Rt 3,55 мин.; MS масса/заряд 370,2=[M+H]+

[00435] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,96-7,88 (m, 3H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,75 (dt, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,63 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 6,40 (d, J=7,5 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H).

Пример 27.4. *N*-[4-[5-Амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-6-метил-2-пиридил]ацетамид

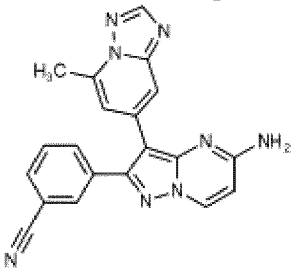


[00436] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5-амино-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение D) и *N*-(4-бром-6-метил-2-пиридил)ацетамида (промежуточное соединение L) аналогично примеру 27.

[00437] LC-MS (способ 8B): Rt 6,05 мин.; MS масса/заряд 384,2=[M+H]+

[00438] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,26 (s, 1H), 8,60 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,37 (d, J=7,5 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Пример 27.5. 3-[5-Амино-3-(5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

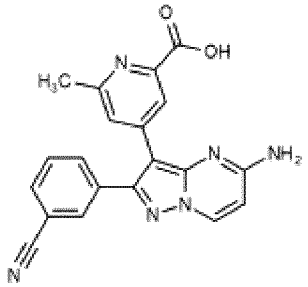


[00439] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5-амино-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение D) и 5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (промежуточное соединение N) аналогично примеру 27.

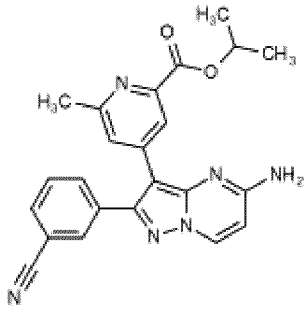
[00440] LC-MS (способ 15B): Rt 6,14 мин.; MS масса/заряд 367,1=[M+H]+

[00441] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,64 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,99 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,80 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,41 (d, J=7,5 Гц, 1H), 2,65 (s, 3H).

Пример 28. 4-[5-Амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбоновая кислота



[00442] Стадия 1. Изопропил-4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксилат



[00443] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5-амино-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение D) и изопропил-4-хлор-6-метилпиридин-2-карбоксилата (промежуточное соединение M) аналогично примеру 27.

[00444] LC-MS (способ 5B): Rt 2,73 мин.; MS масса/заряд 413,3=[M+H]+

[00445] ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,63 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,67 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,41 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,06 (p, J=6,3 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,22 (d, J=6,3 Гц, 6H).

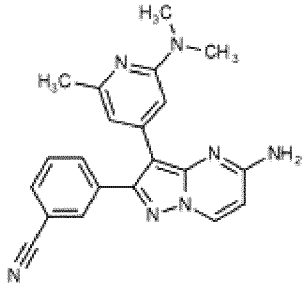
[00446] Стадия 2. 4-[5-Амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбоновая кислота

[00447] В смесь изопропил-4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксилата (стадия 1) (24 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли 2 M NaOH (0,5 мл, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный осадок собирали посредством фильтрации и очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 5-40% MeCN в воде (+ 0,1 вес. % NH_4OH). Материал дополнительно очищали посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 0-40% MeCN в воде (+ 0,1 вес. % муравьиная кислота) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

[00448] LC-MS (способ 15B): Rt 2,16 мин.; MS масса/заряд 371,2=[M+H]+

[00449] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,56 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (dd, J=17,4, 9,5 Гц, 3H), 7,77 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,62 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,41 (d, J=7,5 Гц, 1H), 2,37 (s, 4H).

Пример 29. 3-[5-Амино-3-[2-(диметиламино)-6-метил-4-пиридил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил

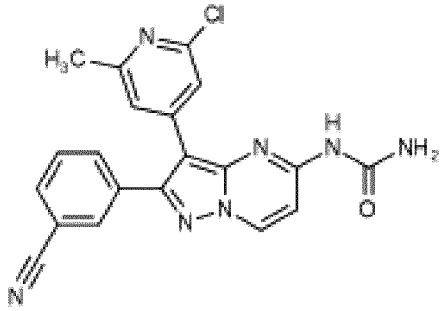


[00450] Смесь 3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение F) (100 мг, 0,28 ммоль), диметиламина гидрохлорида (226 мг, 2,77 ммоль) и DIPEA (0,48 мл, 2,77 ммоль) в NMP (2 мл) нагревали до 150°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество диметиламина гидрохлорида (226 мг, 2,77 ммоль) и DIPEA (0,48 мл, 2,77 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 24 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли медленно в перемешиваемую воду (40 мл). После перемешивания в течение 5 мин. осадок собирали посредством фильтрации. Твердое вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-10% MeOH в DCM с последующей C18 хроматографией с обращенной фазой с элюированием градиентом 30-70% MeCN в воде (+ 0,1% NH_4OH). Полученный материал загружали в картридж SCX-3 Isolute® (1 г), который был предварительно смочен с помощью MeOH. Картридж промывали с помощью MeOH (50 мл) и элюировали с помощью 3,5 М аммиака в растворе MeOH (20 мл). Фракции продукта объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

[00451] LC-MS (способ 8B): Rt 4,26 мин.; MS масса/заряд 370,2=[M+H]+

[00452] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,59 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,87 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,39-6,33 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,25 (s, 3H).

Пример 30. [3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевина



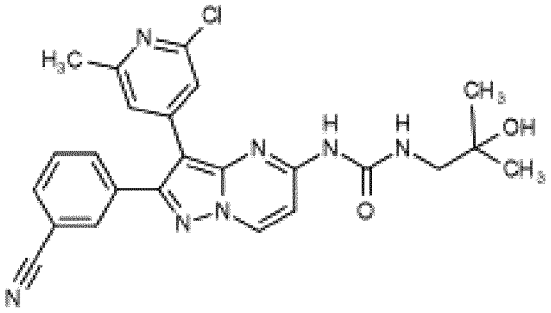
[00453] В суспензию трифосгена (8 мг, 0,03 ммоль) и 3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение F) (20 мг, 0,06 ммоль) в THF (1 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,04 мл, 0,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В эту смесь добавляли

раствор 35% водного аммиака (0,08 мл, 2,77 ммоль) в THF (0,50 мл) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение дополнительных 20 мин. Полученную смесь разделяли между EtOAc (3 мл) и водой (3 мл). Органический слой разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×3 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4, концентрировали *in vacuo* и неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 2-10% MeOH в DCM. Растирание твердого вещества с помощью MeOH (2 мл) обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[00454] LC-MS (способ 8B): Rt 3,97 мин.; MS масса/заряд 404,2/406,2=[M+H]+

[00455] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,94 (s, 1H), 9,01 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).

Пример 30.1. 1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)мочевина

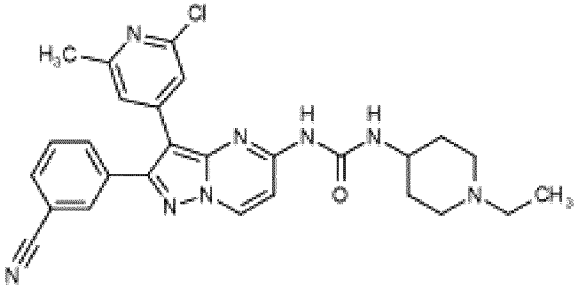


[00456] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение F) и 1-амино-2-метилпропан-2-ола аналогично примеру 30.

[00457] LC-MS (способ 8B): Rt 4,17 мин.; MS масса/заряд 476,2/478,2=[M+H]+

[00458] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 9,02 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,96 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,69 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,15 (d, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,03 (s, 6H).

Пример 30.2. 1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-(1-этил-4-пиперидил)мочевина

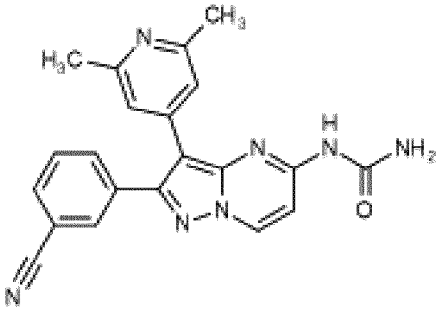


[00459] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение F) и 4-амино-1-этил пиперидина аналогично примеру 30.

[00460] LC-MS (способ 8B): Rt 4,63 мин.; MS масса/заряд 515,2/517,2=[M+H]+

[00461] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 9,03 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,78 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,68 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,21-7,12 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,00 (t, *J*=11,4 Гц, 2H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 2H), 0,99 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Пример 30.3. [2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]мочевина

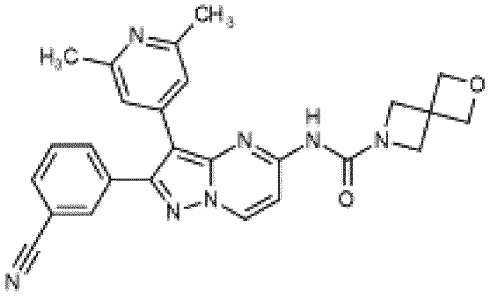


[00462] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-амино-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (пример 1.6) и 7 M NH_3 в MeOH аналогично примеру 30.

[00463] LC-MS (способ 8B): Rt 3,09 мин.; MS масса/заряд 384,2=[M+H]+

[00464] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,93 (s, 1H), 8,97 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 7,95 (t, J= 1,6 Гц, 1H), 7,92 (dd, J= 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,81 (dd, J= 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,65 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,13 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 2,37 (s, 6H).

Пример 30.4. N-[2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-карбоксамид

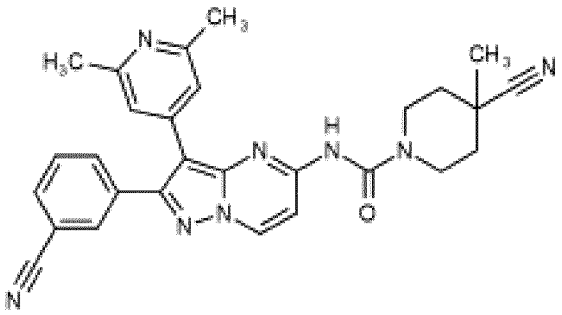


[00465] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-амино-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (пример 1.6), 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана и DMAP аналогично примеру 30.

[00466] LC-MS (способ 8B): Rt 3,90 мин.; MS масса/заряд 466,2=[M+H]+

[00467] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,85 (s, 1H), 9,00 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,79 (t, J= 7,0 Гц, 2H), 7,64 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,09 (s, 2H), 4,66 (s, 4H), 4,21 (s, 4H), 2,38 (s, 6H).

Пример 30.5. 4-Циано-N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамид

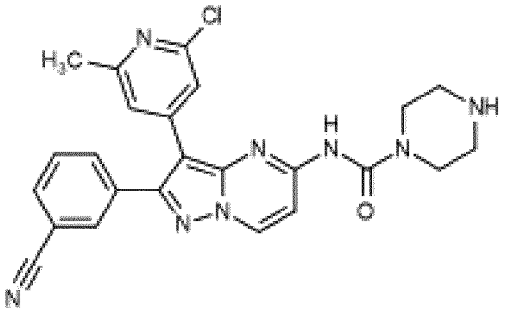


[00468] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-амино-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (примера 1.6), 4-метилпиперидин-4-карбонитрила и DMAP аналогично примеру 30.

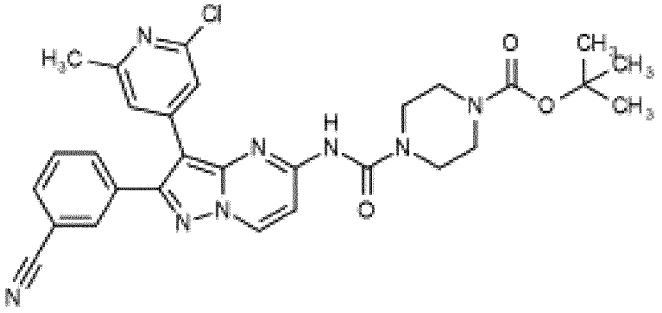
[00469] LC-MS (способ 8B): Rt 4,40 мин.; MS масса/заряд 491,3=[M+H]+

[00470] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,97 (s, 1H), 8,99 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,94 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (dt, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,09 (s, 2H), 4,15 (d, J=14,0 Гц, 2H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 1,91 (d, J=13,5 Гц, 2H), 1,54 (td, J=13,1, 4,0 Гц, 2H), 1,37 (s, 3H).

Пример 31. *N*-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид



[00471] Стадия 1. *трет*-Бутил-4-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]карбамоил]пиперазин-1-карбоксилат



[00472] В суспензию трифосгена (41 мг, 0,14 ммоль) и 3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение F) (50 мг, 0,14 ммоль) в DCM (1 мл) и THF (1 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,69 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. 1-Boc-пиперазин (26 мг, 0,14 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (2 мл) и добавляли EtOAc (2 мл). Органический слой разделяли и водную часть дополнительно экстрагировали с помощью

EtOAc (2×2 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали *in vacuo* и очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 10-100% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00473] LC-MS (способ 5B): Rt 3,49 мин.; MS масса/заряд 573,2=[M+H]+

[00474] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,06 (br s, 1H), 9,02 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,82 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,69 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,57 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,49 (t, *J*=5,1 Гц, 4H), 3,41-3,36 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

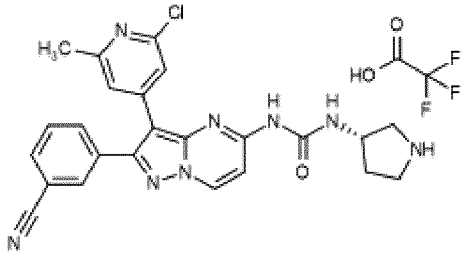
[00475] Стадия 2. *N*-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамид

[00476] Трифторуксусную кислоту (0,08 мл, 0,99 ммоль) добавляли в суспензию *трет*-бутил-4-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]карбамоил]пиперазин-1-карбоксилата (стадия 1) (28 мг, 0,05 ммоль) в DCM (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и очистка посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 5-45% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) с последующей очисткой посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 5-45% MeCN в воде (+0,1 вес. % муравьиная кислота) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

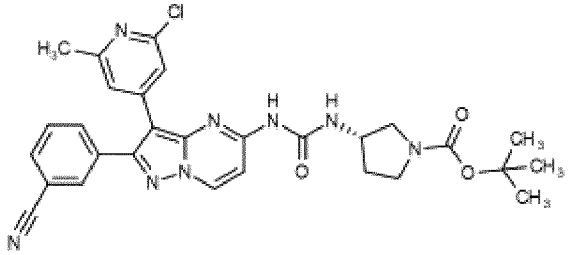
[00477] LC-MS (способ 15B): Rt 7,11 мин.; MS масса/заряд 473,1/475,1=[M+H]+

[00478] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,93 (br s, 1H), 9,01 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,82 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,69 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,57 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,47-3,41 (m, 4H), 2,73 (t, *J*=4,9 Гц, 4H), 2,39 (s, 3H). Протон NH не наблюдали.

Пример 31.1. 1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3-[(3S)-пирролидин-3-ил]мочевины трифторацетат



[00479] Стадия 1. *трет*-Бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]карбамоиламино]пирролидин-1-карбоксилат



[00480] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение F) и (S)-3-амино-1-N-Boc-пирролидина аналогично примеру 31 (стадия 1).

[00481] LC-MS (способ 5B): Rt 3,24 мин.; MS масса/заряд 573,2=[M+H]+

[00482] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,99 (d, *J*=12,6 Гц, 1H), 9,03 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,21 (d, *J*=35,1 Гц, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,79 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,68 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 4,32-4,17 (m, 1H), 3,63-3,44 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,12-2,95 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

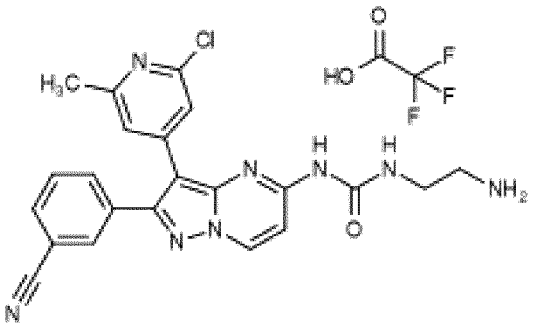
[00483] Стадия 2. 1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3-[(3S)-пирролидин-3-ил]мочевины трифторацетат

[00484] Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]карбамоиламино]пирролидин-1-карбоксилата (стадия 1) и трифторуксусной кислоты аналогично примеру 31, стадия 2.

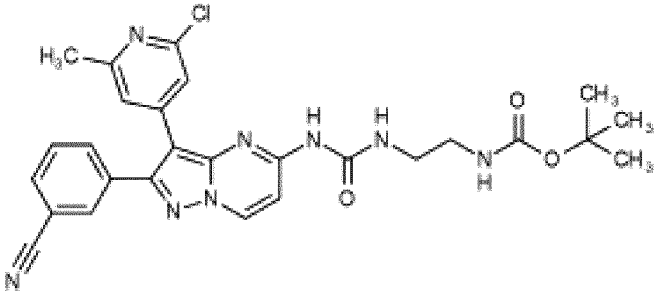
[00485] LC-MS (способ 15B): Rt 8,25 мин.; MS масса/заряд 473,1/475,0=[MH]+

[00486] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 9,07 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,78 (br s, 2H), 8,13-8,05 (m, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,79 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,68 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,42 (dd, *J*=11,9, 6,9 Гц, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 3,09 (dd, *J*=12,0, 5,3 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H).

Пример 31.2. 1-(2-Аминоэтил)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]мочевины трифторацетат



[00487] Стадия 1. *трет*-Бутил-N-[2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]карбамоиламино]этил]карбамат



[00488] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение F) и N-Boc-этилендиамина аналогично примеру 31 (стадия 1).

[00489] LC-MS (способ 5B): Rt 3,02 мин.; MS масса/заряд 547,2=[M+H]+

[00490] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,09 (s, 1H), 9,02 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 8,09 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,83 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,69 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,94-6,83 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

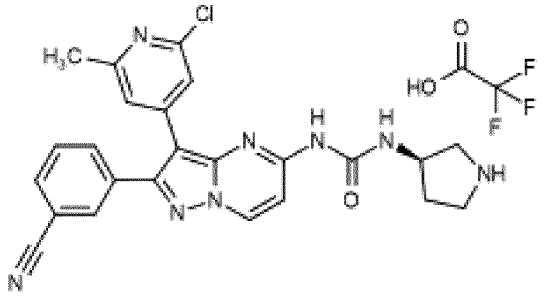
[00491] Стадия 2. Трифторацетат 1-(2-аминоэтил)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]мочевины

[00492] Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил-N-[2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]карбамоиламино]этил]карбамата (стадия 1) и трифторуксусной кислоты аналогично примеру 31, стадия 2.

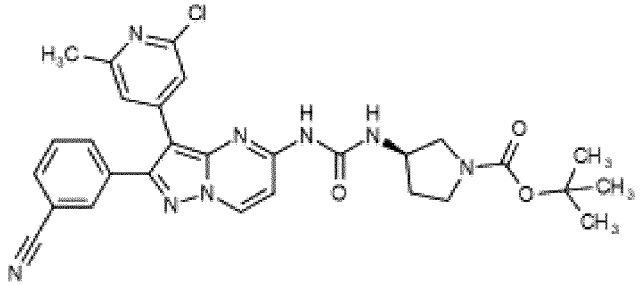
[00493] LC-MS (способ 8B): Rt 3,96 мин.; MS масса/заряд 447,2/449,2=[MH]+

[00494] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,07 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 8,11 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,84 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,77 (br s, 3H), 7,70 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,47 (q, *J*=6,2 Гц, 2H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Пример 31.3. Трифторацетат 1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3-[(3R)-пирролидин-3-ил]мочевины



[00495] Стадия 1. *трет*-Бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]карбамоиламино]пирролидин-1-карбоксилат



[00496] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение F) и (R)-3-амино-1-N-Boc-пирролидина аналогично примеру 31 (стадия 1).

[00497] LC-MS (способ 5B): Rt 3,25 мин.; MS масса/заряд 573,2=[M+H]+

[00498] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,06-9,94 (m, 1H), 9,03 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,33-8,12 (m, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,79 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,67 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,36-7,24

(m, 2H), 7,21 (s, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,61-3,45 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 3,12-2,94 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

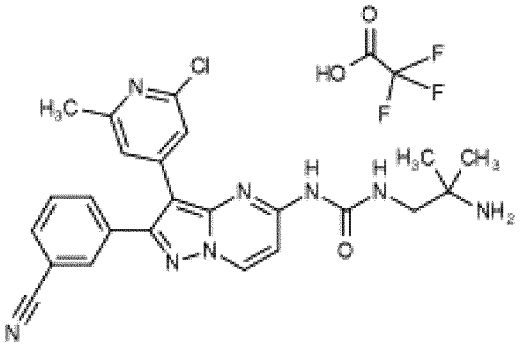
[00499] Стадия 2. Трифторацетат 1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3-[(3R)-пирролидин-3-ил]мочевины

[00500] Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил (3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]карбамоиламино]пирролидин-1-карбоксилата (стадия 1) и трифторуксусной кислоты аналогично примеру 31, стадия 2.

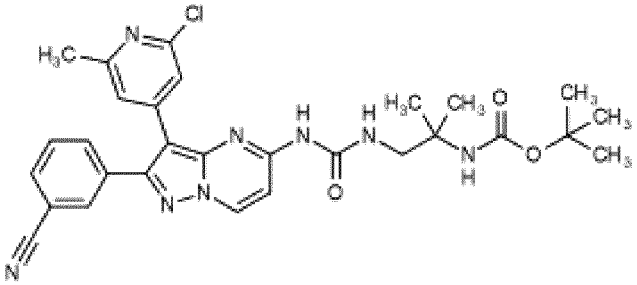
[00501] LC-MS (способ 15B): Rt 8,35 мин.; MS масса/заряд 473,0/475,0=[MH]+

[00502] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 9,06 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,81 (br s, 2H), 8,17-8,03 (m, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,79 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,68 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,43 (dd, *J*=11,9, 6,8 Гц, 1H), 3,21 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 3,10 (dd, *J*=11,9, 5,3 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,87-1,72 (m, 1H).

Пример 31.4. Трифторацетат 1-(2-амино-2-метилпропил)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]мочевины



[00503] Стадия 1. трет-Бутил-N-[2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]карбамоиламино]-1,1-диметилэтил]карбамат



[00504] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение F) и трет-бутил-N-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)карбамата аналогично примеру 31 (стадия 1).

[00505] LC-MS (способ 5B): Rt 3,08 мин.; MS масса/заряд 575,3/577,2=[M+H]+

[00506] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,08 (s, 1H), 9,05 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (dt, J= 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,90-7,75 (m, 2H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,40 (d, J= 6,5 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,12 (s, 6H).

[00507] Стадия 2. **Трифторацетат** 1-(2-амино-2-метилпропил)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]мочевины

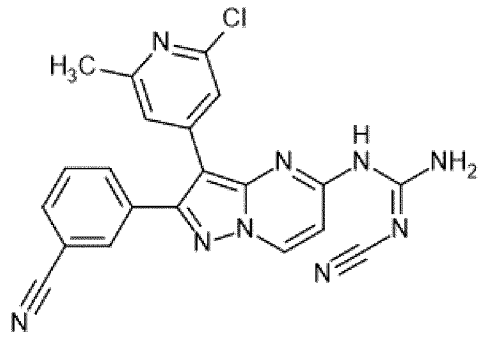
[00508]

[00509] Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-N-[2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]карбамоиламино]-1,1-диметилэтил]карбамата (стадия 1) и трифторуксусной кислоты аналогично примеру 31, стадия 2.

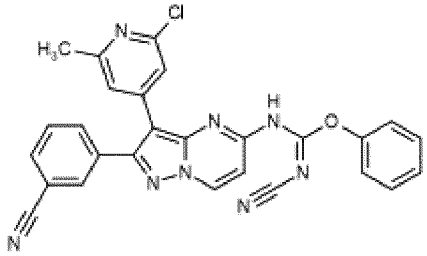
[00510] LC-MS (способ 8B): Rt 4,22 мин.; MS масса/заряд 475,2/477,2=[MH]+

[00511] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,15 (s, 1H), 9,08 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,86-7,74 (m, 4H), 7,69 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 3,38 (d, J= 6,5 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,13 (s, 6H).

Пример 32. 1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2-цианогуанидин



[00512] Стадия 1. 1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3-циано-2-фенилизомочевина



[00513] DBU (0,06 мл, 0,42 ммоль) добавляли в раствор 3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение F) (100 мг, 0,28 ммоль) и дифеноксиметиленцианамида (99 мг, 0,42 ммоль) в NMP (1 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество дифеноксиметиленцианамида (99 мг, 0,42 ммоль) и DBU (0,06 мл, 0,42 ммоль) и перемешивание продолжали при 80°C в течение 30 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры и добавляли MeOH (2 мл) и воду (0,5 мл). Очистка полученной смеси посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 10-30% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[00514] LC-MS (способ 5B): Rt 1,98 мин.; MS масса/заряд 505,1/507,0=[M+H]+

[00515] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,08 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,84 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,69 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,42 (t, *J*=7,8 Гц, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,11-7,05 (m, 1H), 2,31 (s, 3H).

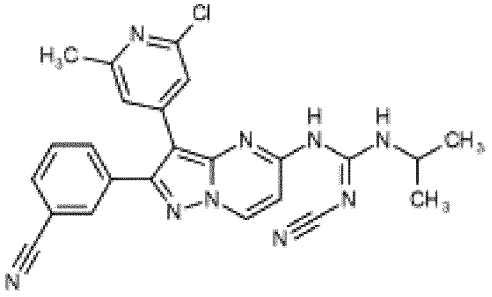
[00516] Стадия 2. 1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-цианогуанидин

[00517] Раствор NH_4OH (35 вес. %, 0,38 мл, 3,4 ммоль) добавляли в раствор 1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-циано-2-фенил-изомочевины (стадия 1) (86 мг, 0,17 ммоль) в NMP (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение полученной смеси до комнатной температуры и разбавляли водой (1 мл). Смесь очищали посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 10-30% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) с последующим растиранием с помощью MeOH (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[00518] LC-MS (способ 8B): Rt 3,56 мин.; MS масса/заряд 428,2/430,1=[M+H]+

[00519] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,99 (s, 1H), 9,38 (br s, 1H), 9,10 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,99 (br s, 1H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, J=7,5 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H).

Пример 32.1. 1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-циано-3-изопропилгуанидин

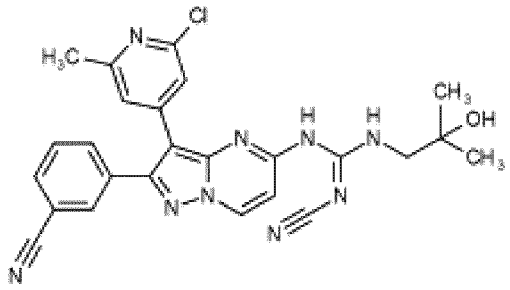


[00520] Указанное в заголовке соединение получали из 1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-циано-2-фенил-изомочевины (пример 32, стадия 1) и изопропиламина аналогично примеру 32, стадия 2.

[00521] LC-MS (способ 8B): Rt 4,47 мин.; MS масса/заряд 470,2/472,2=[M+H]+

[00522] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,60 (s, 1H), 9,55 (d, J=7,4 Гц, 1H), 9,10 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,03-7,90 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,5 Гц, 6H).

Пример 32.2. 1-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-циано-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)гуанидин

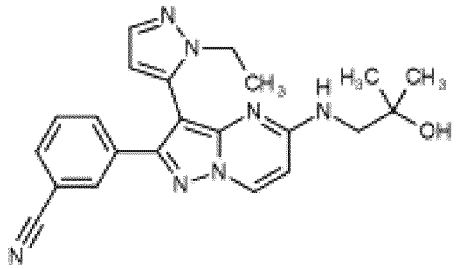


[00523] Указанное в заголовке соединение получали из 1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3-циано-2-фенил-изомочевины (пример 32, стадия 1) и 1-амино-2-метилпропан-2-ола аналогично примеру 32, стадия 2.

[00524] LC-MS (способ 8B): Rt 3,70 мин.; MS масса/заряд 500,2/502,1=[M+H]+

[00525] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,64 (s, 1H), 9,79-9,70 (m, 1H), 9,11 (d, J= 7,4 Гц, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,80 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,68 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,38 (d, J= 5,9 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 0,95 (s, 6H).

Пример 33. 3-[3-(2-Этилпиразол-3-ил)-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



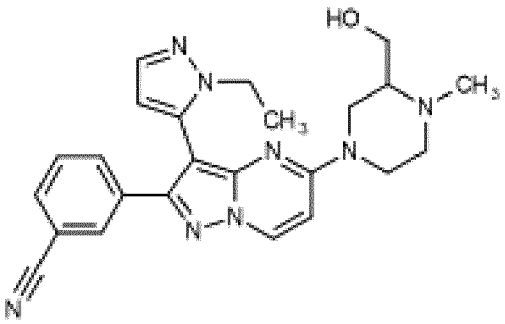
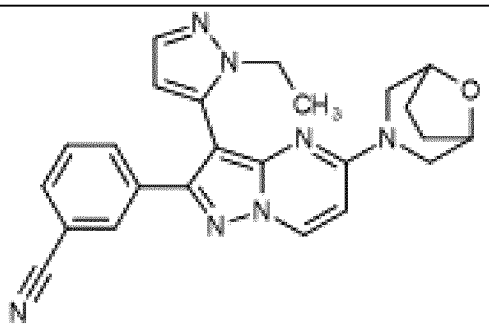
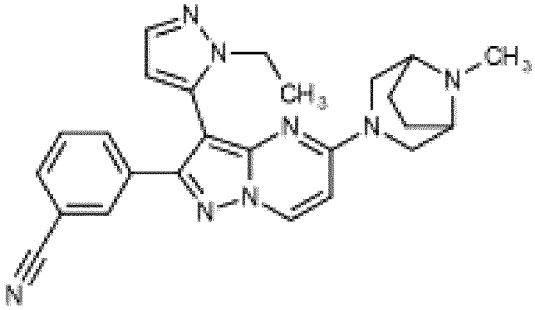
[00526] 1-Амино-2-метилпропан-2-ол (0,02 мл, 0,26 ммоль) добавляли в суспензию DIPEA (0,04 мл, 0,26 ммоль) и 3-[5-хлор-3-(2-этилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение G) (60 мг, 0,17 ммоль) в DMF (1 мл) и перемешивали при 50°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой разделяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 35-45% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

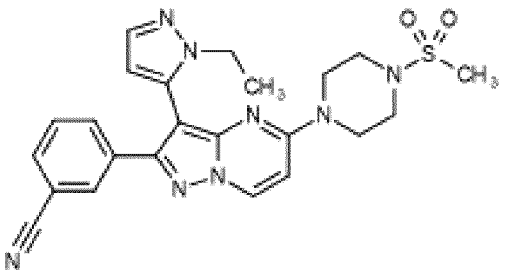
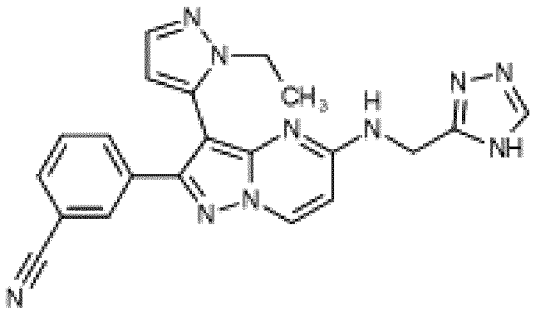
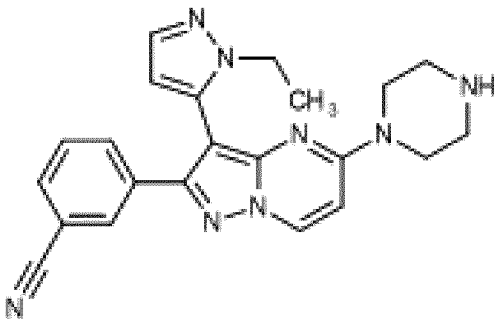
[00527] LC-MS (способ 8A): Rt 4,13 мин.; MS масса/заряд 402,3=[M+H]+

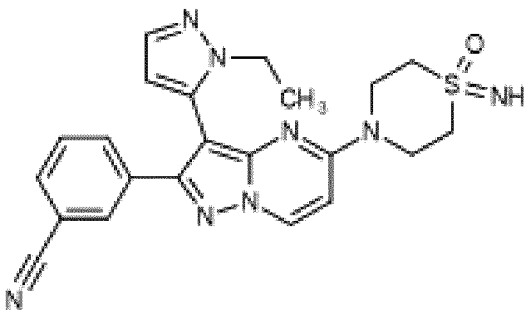
[00528] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,81 (dt, *J*=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,72 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,53 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 6,62 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,95 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,26 (d, *J*=5,4 Гц, 2H), 1,20 (t, *J*=7,2 Гц, 3H), 1,12 (s, 6H).

[00529] Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex33) получали аналогично примеру 33 из 3-[5-хлор-3-(2-этилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение G) и подходящего амина.

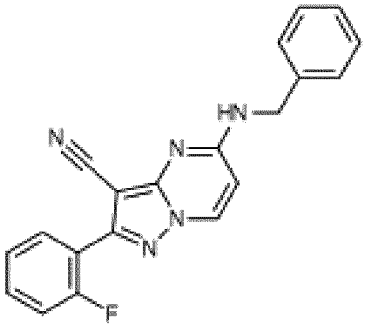
Таблица Ex33

Пр.	Структура и название	Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР
33.1	 3-[3-(2-Этилпиразол-3-ил)-5-[3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 6,47 мин.; MS масса/заряд 443,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,83 (dt, *J*=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,80 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,74 (dt, *J*=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,53 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,11 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 4,63 (t, *J*=5,4 Гц, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 4,18 (d, *J*=12,9 Гц, 1H), 3,96 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,71-3,53 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,81 (dd, *J*=11,6, 3,3 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,21 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).
33.2	 3-[3-(2-Этилпиразол-3-ил)-5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8A): Rt 4,61 мин.; MS масса/заряд 426,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,81 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,90-7,77 (m, 2H), 7,75 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,59 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,54 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 6,82 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,13 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 4,56-4,28 (m, 2H), 4,14-3,75 (m, 4H), 3,19-3,00 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,73-1,56 (m, 2H), 1,20 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).
33.3	 3-[3-(2-Этилпиразол-3-ил)-5-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-	LC-MS (способ 15B): Rt 7,61 мин.; MS масса/заряд 439,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,74 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,59 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,53 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 6,79 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,12 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 4,03-3,85 (m, 4H), 3,25-3,18 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,22

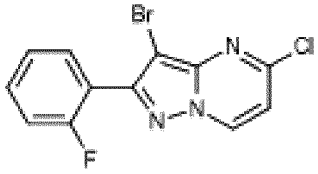
	ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	(s, 3H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,53-1,41 (m, 2H), 1,20 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).
33.4	 3-[3-(2-Этилпиразол-3-ил)-5-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8A): Rt 4,29 мин.; MS масса/заряд 477,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,86 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,84 (dt, *J*=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,74 (dt, *J*=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,55 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 6,96 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,15 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 3,95 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,85-3,74 (m, 4H), 3,27-3,18 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 1,19 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).
33.5	 3-[3-(2-Этилпиразол-3-ил)-5-(4H-1,2,4-триазол-3-илметиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 5,87 мин.; MS масса/заряд 411,2=[M+H]+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,83 (br s, 1H), 8,65 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,35-8,09 (m, 2H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,79 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,49 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 6,56 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,57 (d, *J*=4,9 Гц, 2H), 3,86 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,12 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).
33.6	 3-[3-(2-Этилпиразол-3-ил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8A): Rt 2,92 мин.; MS масса/заряд 399,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,94-7,78 (m, 2H), 7,75 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,59 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,54 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,13 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 3,95 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,58 (t, *J*=5,0 Гц, 4H), 2,76 (t, *J*=5,1 Гц, 4H), 1,20 (t, *J*=7,2 Гц, 3H). Протон NH не наблюдали.

33.7	 3-[3-(2-Этилпиразол-3-ил)-5-(1-имино-1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 15B): Rt 6,18 мин.; MS масса/заряд 447,1=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,90 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,85 (dt, *J*=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,81 (t, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,75 (dt, *J*=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,55 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,15 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 4,35-4,21 (m, 2H), 3,96 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,08 (t, *J*=5,2 Гц, 4H), 1,19 (t, *J*=7,2 Гц, 3H).

Пример 35. 5-(Бензиламино)-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил



[00530] Стадия 1. 3-Бром-5-хлор-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин

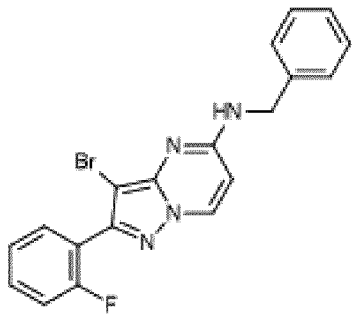


[00531] В раствор 5-хлор-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (промежуточное соединение O) (150 мг, 0,61 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли NBS (113 мг, 0,64 ммоль) одной порцией. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 90 мин. Полученную смесь выливали в воду и суспензию собирали посредством фильтрации, промывали водой с получением указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

[00532] LC-MS (способ 3B): Rt 1,96 мин.; MS масса/заряд 328,0=[M+H]+

[00533] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,58 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,65 (td, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (dddd, J=8,3, 7,1, 5,1, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (td, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,89 (d, J=7,2 Гц, 1H)

[00534] Стадия 2. *N*-Бензил-3-бром-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин



[00535] Смесь 3-бром-5-хлор-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (стадия 1) (176 мг, 0,54 ммоль), бензиламина (294 мкл, 2,69 ммоль) и DIPEA (188 мкл, 1,08 ммоль) в EtOH (3 мл) нагревали с применением микроволнового излучения до 120°C в течение 90 мин. Добавляли дополнительное количество бензиламина (59 мкл, 0,54 ммоль) и нагревание продолжали в течение дополнительно 30 мин. при 130°C. Полученную смесь адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью хроматографии с элюированием с помощью 20%-50% EtOAc в петролейном эфире. Твердое вещество перекристаллизовали из диэтилового эфира с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00536] LC-MS (способ 8B): Rt 5,30 мин.; MS масса/заряд 397,0/399,0=[M+H]+

[00537] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,42 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,42 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,60 (d, J=5,6 Гц, 2H).

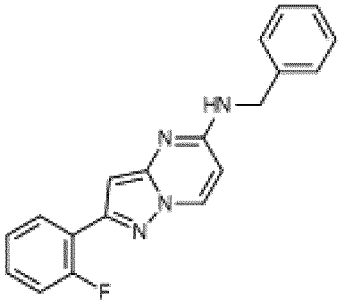
[00538] Стадия 3. 5-(Бензиламино)-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

[00539] В дегазированный раствор N-бензил-3-бром-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (стадия 2) (100 мг, 0,25 ммоль) в DMA (3 мл) добавляли цинковую пыль (16 мг, 0,25 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (12 мг, 0,01 ммоль), XPhos Pd (20 мг, 0,03 ммоль) и цианид цинка (71 мг, 0,60 ммоль) и смесь нагревали при 130°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество XPhos Pd (10 мг, 0,01 ммоль), цианида цинка (71 мг, 0,60 ммоль) и цинковой пыли (16 мг, 0,25 ммоль) и нагревание продолжали при 150°C в течение дополнительных 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли EtOAc (10 мл). Суспендированные твердые вещества удаляли посредством фильтрации с промыванием с помощью EtOAc (10 мл). Фильтрат промывали водой (2×10 мл), солевым раствором (10 мл), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 20-60% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

[00540] LC-MS (способ 8B): Rt 4,80 мин.; MS масса/заряд 344,1=[M+H]+

[00541] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,69 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,65 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,72 (td, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (dddd, J=8,5, 7,1, 5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,46-7,34 (m, 6H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,64 (d, J=5,2 Гц, 2H).

Пример 36. N-Бензил-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

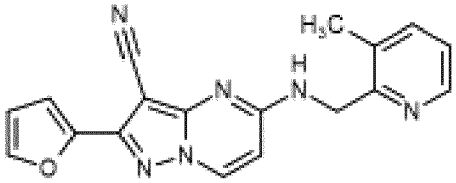


[00542] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение O) и бензиламина аналогично примеру 35, стадия 2.

[00543] LC-MS (способ 8B): Rt 4,99 мин.; MS масса/заряд 319,2=[M+H]+

[00544] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,55 (dd, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,32-7,24 (m, 3H), 6,41-6,35 (m, 2H), 4,57 (d, J=5,7 Гц, 2H).

Пример 37. 2-(2-Фурил)-5-[(3-метил-2-пиридил)метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00545] Раствор 5-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение P) (100 мг, 0,41 ммоль), (3-метил-2-пиридил)метанамина (100 мг, 0,82 ммоль) и DIPEA (0,36 мл, 2,04 ммоль) в NMP (2 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (20 мл). Органические вещества промывали солевым раствором (3×20 мл) и полученное твердое вещество собирали посредством фильтрации. Твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и высушивали под высоким вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

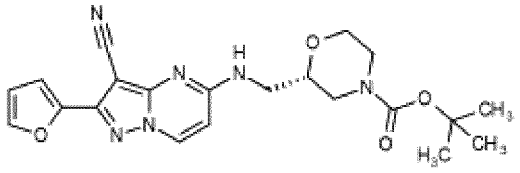
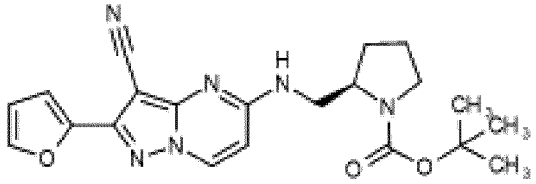
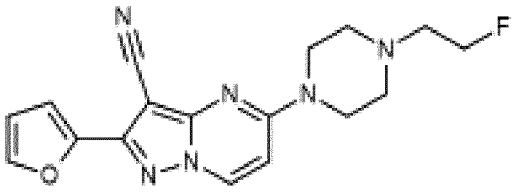
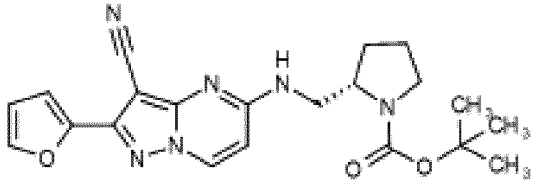
[00546] LC-MS (способ 8B): Rt 4,14 мин.; MS масса/заряд 331,0=[M+H]+ (100% при 254 нм)

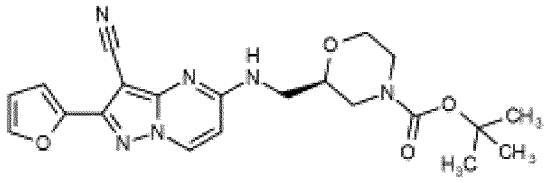
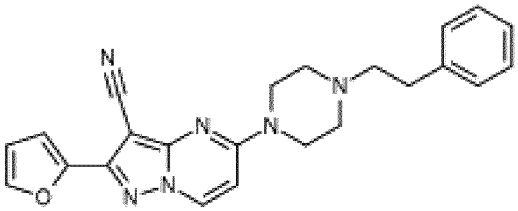
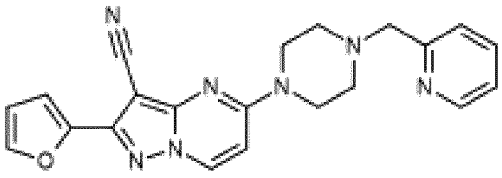
[00547] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (t, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,62 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,45-8,37 (br m, 1H), 7,92 (dd, *J*=1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,64 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,26 (dd, *J*=7,6, 4,7 Гц, 1H), 7,11-7,02 (br m, 1H), 6,74 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 6,71 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,70 (d, *J*=5,0 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H).

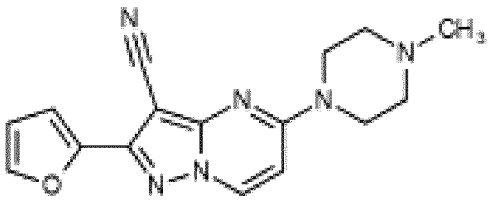
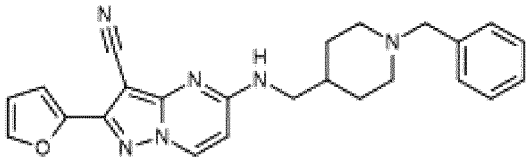
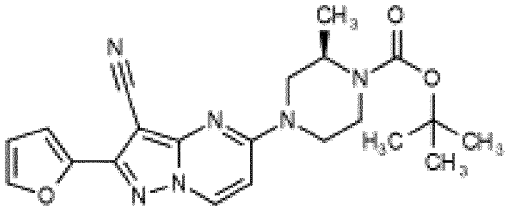
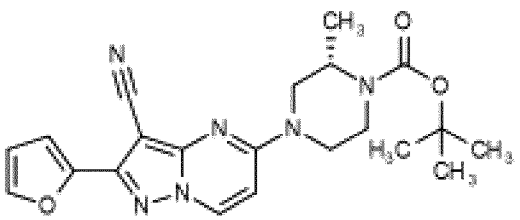
[00548] Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex37) получали аналогично примеру 37 из 5-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение P) и подходящего амина.

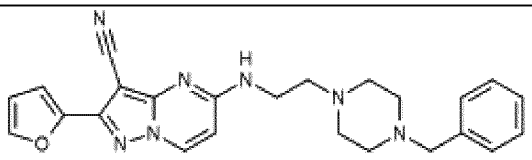
Таблица Ex37

Пр.	**Структура и название**	**Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР**

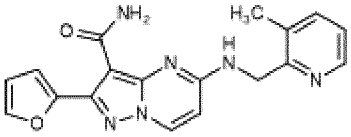
37.1	 *трет*-Бутил-(2S)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат	LC-MS (способ 3B): Rt 1,86 мин.; MS масса/заряд 325=[M-Boc+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,41-8,19 (m, 1H), 7,92 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,71 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,55 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,61-3,44 (m, 3H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,99-2,80 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).
37.2	 *трет*-Бутил-(2R)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат	LC-MS (способ 8B): Rt 4,97 мин.; MS масса/заряд 309,1=[M-Boc+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,62-8,54 (m, 1H), 8,25-8,14 (m, 1H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,71 (dd, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,56-6,44 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,72-3,57 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).
37.3	 5-[4-(2-Фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 3,95 мин.; MS масса/заряд 341,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,94 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,08 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,97 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,72 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,58 (dt, *J*=47,8, 4,9 Гц, 2H), 3,78 (s, 4H), 2,69 (dt, *J*=28,9, 4,9 Гц, 2H), 2,59-2,55 (m, 4H).
37.4	 *трет*-Бутил-(2S)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-	LC-MS (способ 3A): Rt 1,97 мин.; MS масса/заряд 309,1=[M-Boc+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,62-8,53 (m, 1H), 8,24-8,17 (m, 1H), 7,92 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,53-6,43 (m,

	ил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат	1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).
37.5	 *трет*-Бутил-(2R)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат	LC-MS (способ 8B): Rt 4,77 мин.; MS масса/заряд 325,3=[M-Boc+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 7,92 (dd, *J*=1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,72 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,55 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 3H), 3,43 (td, *J*=11,6, 2,8 Гц, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,77-2,59 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).
37.6	 2-(2-Фурил)-5-[4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 5,21 мин.; MS масса/заряд 399,5=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,94 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,32-7,23 (m, 4H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,08 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,72 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 3,78 (br s, 4H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 6H).
37.7	 2-(2-Фурил)-5-[4-(2-пиридилметил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 4,08 мин.; MS масса/заряд 386,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,51 (ddd, *J*=4,9, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 7,93 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,79 (td, *J*=7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,49 (dt, *J*=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,28 (ddd, *J*=7,5, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 7,08 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,95 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,72 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 3,79 (br s, 4H), 3,67 (s, 2H), 2,61-2,52 (m, 4H).

37.8	 2-(2-Фурил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 3,81 мин.; MS масса/заряд 309,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,94 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,09 (dd, *J*=3,5, 0,7 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,73 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 3,77 (s, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).
37.9	 5-[(1-Бензил-4-пиперидил)метиламино]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 5,18 мин.; MS масса/заряд 413,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,15 (t, *J*=5,5 Гц, 1H), 7,92 (dd, *J*=1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,34-7,21 (m, 5H), 7,05 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,71 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,48 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,82 (d, *J*=11,1 Гц, 2H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 3H).
37.10	 *трет*-Бутил-(2R)-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат	LC-MS (способ 3B): Rt 1,98 мин.; MS масса/заряд 409,4=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,81 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,70-4,07 (m, 3H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,26-3,05 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,10-1,06 (m, 3H).
37.11	 *трет*-Бутил-(2S)-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-	LC-MS (способ 3B): Rt 1,97 мин.; MS масса/заряд 409,4=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,28 (d, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 6,41 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,72-3,73 (m, 4H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,21-

	ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат	1,14 (m, 3H).
37.12	 5-[2-(4-Бензилпиперазин-1-ил)этиламино]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 4,78 мин.; MS масса/заряд 428,2=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,36-7,21 (m, 5H), 7,05 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 6,52 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,62-3,37 (m, 6H), 2,50-2,22 (m, 8H).

Пример 38. 2-(2-Фурил)-5-[(3-метил-2-пиридил)метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

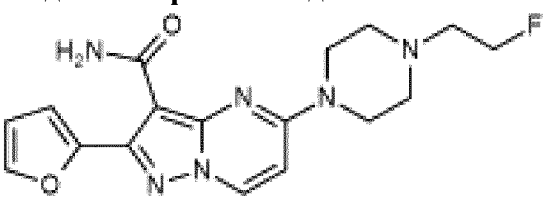


[00549] Суспензию 2-(2-фурил)-5-[(3-метил-2-пиридил)метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (пример 37) (40 мг, 0,12 ммоль) и гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP) [водорода бис(диметилфосфинито-kP)]платины(II) (10 мг, 0,02 ммоль) в EtOH (1 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP) [водорода бис(диметилфосфинито-kP)]платины(II) (5 мг, 0,01 ммоль) и EtOH (1 мл) и смесь нагревали с применением микроволнового излучения до 110°C в течение 23 ч. Добавляли дополнительное количество гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP) [водорода бис(диметилфосфинито-kP)]платины(II) (3 мг, 0,01 ммоль) и нагревание продолжали при 110°C с применением микроволнового излучения в течение дополнительных 6 ч. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали с помощью MeOH, Et_2O, DCM и MeCN и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

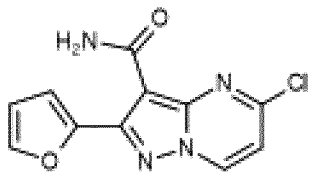
[00550] LC-MS (способ 8B): Rt 3,30 мин.; MS масса/заряд 349,0=[M+H]+

[00551] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66-8,54 (m, 2H), 8,39 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,60 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,24 (dd, *J*=7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 6,63 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,58 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,69 (d, *J*=5,1 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H).

Пример 39. 5-[4-(2-Фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид



[00552] Стадия 1. 5-Хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид



[00553] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение P) и гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водорода бис(диметилфосфинито-kP)]платины(II) аналогично примеру 38.

[00554] LC-MS (способ 3B): Rt 1,34 мин.; MS масса/заряд 263,0=[M+H]+

[00555] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,31 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,68-7,51 (br m, 2H), 7,37 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H).

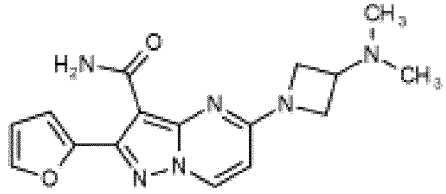
[00556] Стадия 2. 5-[4-(2-Фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

[00557] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (стадия 1) и 1-(2-фторэтил)пиперазина дигидрохлорида аналогично примеру 2.

[00558] LC-MS (способ 8B): Rt 3,67 мин.; MS масса/заряд 359,3=[M+H]+

[00559] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (br d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,88 (br dd, *J*=3,4, 0,9 Гц, 2H), 7,76 (dd, *J*=1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,17 (br s, 1H), 6,93 (br d, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,61 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,54 (br s, 1H), 3,74 (br s, 4H), 2,72 (br s, 1H), 2,66 (br s, 1H), 2,59 (br s, 4H).

Пример 39.1. 5-[3-(Диметиламино)азетидин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид

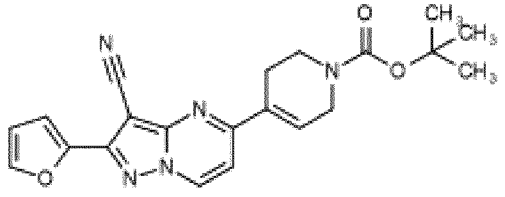


[00560] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамида (пример 39, стадия 1) и N, N-диметилазетидин-3-амина дигидрохлорида аналогично примеру 39.

[00561] LC-MS (способ 8B): Rt 3,07 мин.; MS масса/заряд 327,0=[M+H]+

[00562] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,74 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,89 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,76 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,16 (br s, 1H), 6,60 (dd, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,39 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,20 (br s, 2H), 3,98 br (s, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,15 (s, 6H).

Пример 40. *трет*-Бутил-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат

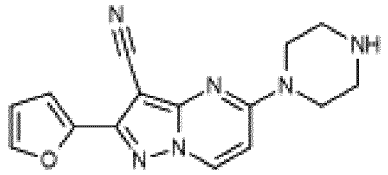


[00563] Суспензию 5-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение P) (250 мг, 1,02 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (474 мг, 1,53 ммоль) и карбоната калия (282 мг, 2,04 ммоль) в воде (2,5 мл) и 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали с помощью N_2 и добавляли Pd(amphos)Cl_2 (36 мг, 0,05 ммоль) перед перемешиванием смеси при 100°C в течение 1 ч. в атмосфере азота. Неочищенную смесь разделяли между EtOAc (30 мл) и H_2O (30 мл), органическую часть разделяли и водную часть дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 40-100% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

[00564] LC-MS (способ 8B): Rt 5,32 мин.; MS масса/заряд 392,5=[M+H]+

[00565] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,24 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=3,5, 0,8 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,78 (dd, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,57 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,66 (t, J=4,8 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H).

Пример 41 (= промежуточное соединение R). 2-(2-Фурил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

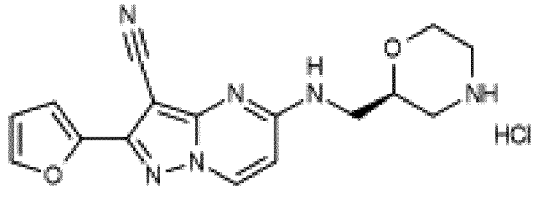


[00566] В раствор 5-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение P) (80 мг, 0,33 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли пиперазин (141 мг, 1,64 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 5% 7 н. NH_3 в MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

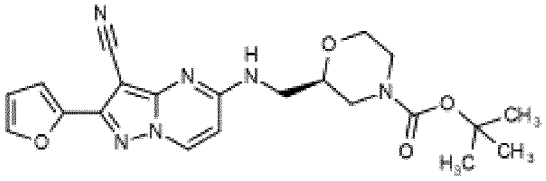
[00567] LC-MS (способ 3B): Rt 1,35 мин.; MS масса/заряд 295,3=[M+H]+

[00568] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,93 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,07 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,93 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,72 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 3,99 (s, 4H), 2,81-2,74 (m, 4H). Протон NH не наблюдали.

Пример 42. Гидрохлорид 2-(2-фурил)-5-[[(2S)-морфолин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила



[00569] Стадия 1. *трет*-Бутил-(2R)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат



[00570] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение P) и *трет*-бутил-(2R)-2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилата аналогично примеру 41.

[00571] LC-MS (способ 8B): Rt 4,77 мин.; MS масса/заряд 325,3=[M-Boc+H]+

[00572] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 7,92 (dd, *J*=1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,72 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,55 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 3H), 3,43 (td, *J*=11,6, 2,8 Гц, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,77-2,59 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

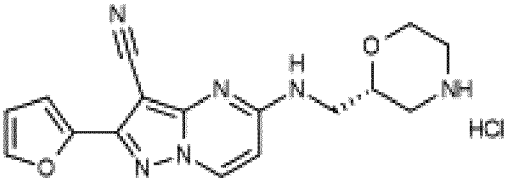
[00573] Стадия 2. Гидрохлорид 2-(2-фурил)-5-[[(2S)-морфолин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила

[00574] 4 M HCl в 1,4-диоксане (0,74 мл, 2,94 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-(2R)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат (стадия 1) (50 мг, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и твердое вещество промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

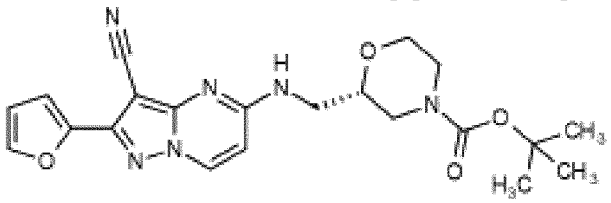
[00575] LC-MS (способ 8B): Rt 3,41 мин.; MS масса/заряд 325,1=[M+H]+

[00576] ^{1}H ЯМР (500 МГц, оксид дейтерия) δ 7,99 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,62 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 6,92 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,60 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,19 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 4,16 (dd, *J*=12,9, 3,7 Гц, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,20 (td, *J*=12,6, 3,9 Гц, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H). Протоны NH не наблюдали.

Пример 42.1. Гидрохлорид 2-(2-фурил)-5-[[(2R)-морфолин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила



[00577] Стадия 1. *трет*-Бутил-(2S)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилат



[00578] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение P) и *трет*-бутил-(2S)-2-(аминометил)морфолин-4-карбоксилата аналогично примеру 41.

[00579] LC-MS (способ 3B): Rt 1,86 мин.; MS масса/заряд 325=[M-Boc+H]+

[00580] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,41-8,19 (m, 1H), 7,92 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,71 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,55 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,61-3,44 (m, 3H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,99-2,80 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

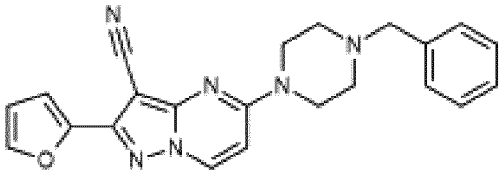
[00581] Стадия 2. Гидрохлорид 2-(2-фурил)-5-[[(2R)-морфолин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила

[00582] Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил-(2S)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилата (стадия 1) и 4 M HCl в 1,4-диоксане аналогично примеру 42, стадия 2.

[00583] LC-MS (способ 8B): Rt 3,48 мин.; MS масса/заряд 325,3=[M+H]+

[00584] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 2H), 8,62 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,43 (t, *J*=5,7 Гц, 1H), 7,93 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=3,4 Гц, 1H), 6,72 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,57 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,68-3,44 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H).

Пример 43. 5-(4-Бензилпиперазин-1-ил)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

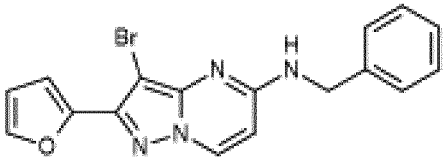


[00585] В раствор 2-(2-фурил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение R) (20 мг, 0,07 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли триэтиламин (21 мкл, 0,15 ммоль) с последующим добавлением бромметилбензола (10 мкл, 0,08 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь очищали непосредственно с помощью масс-направленной LC-MS с применением MeCN/вода/0,1% аммиака с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

[00586] LC-MS (способ 8B): Rt 5,35 мин.; MS масса/заряд 385,2=[M+H]+

[00587] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,94 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,08 (dd, *J*=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,94 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,72 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,49-2,46 (m, 4H).

Пример 44. N-Бензил-3-бром-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

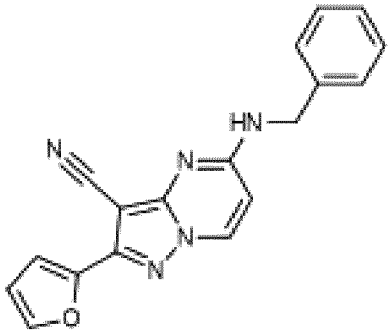


[00588] В раствор N-бензил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (промежуточное соединение S3) (83 мг, 0,29 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NBS (51 мг, 0,29 ммоль) одной порцией и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и промывали с помощью насыщенного раствора тиосульфата натрия (20 мл), воды (20 мл) и насыщенного солевого раствора (10 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 20%-40% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00589] LC-MS (способ 8B): 4,72 мин.; MS масса/заряд 369,1/371,0=[M+H]+

[00590] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,10 (dd, J=3,5, 0,9 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,40 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,59 (d, 2H).

Пример 45. 5-(Бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

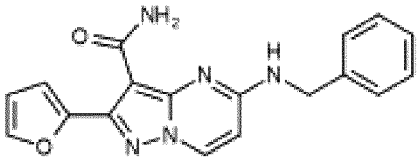


[00591] Указанное в заголовке соединение получали из N-бензил-3-бром-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (пример 44) аналогично примеру 14.

[00592] LC-MS (способ 8B): 4,54 мин.; MS масса/заряд 316,1=[M+H]+

[00593] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,65-8,59 (m, 2H), 7,93 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,44-7,33 (m, 4H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,06 (dd, J=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,54 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H).

Пример 46. 5-(Бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид



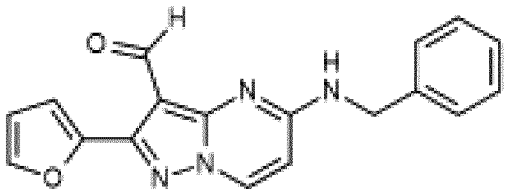
[00594] 5-(Бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил (пример 45) (50 мг, 0,16 ммоль) добавляли в серную кислоту (1 мл, 0,16 ммоль), которую охлаждали до 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После нагревания до комнатной температуры смесь перемешивали в течение дополнительных 2,5 ч., затем добавляли по каплям в смесь лед/вода. Полученное образованное бесцветное твердое вещество собирали посредством фильтрации и промывали с помощью воды. Полученный

материал загружали в картридж SCX Isolute® (1 г), который был предварительно смочен с помощью MeOH. Картридж промывали с помощью MeOH (50 мл) и элюировали с помощью 3,5 М аммиака в растворе MeOH (20 мл). Фракции продукта объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением бесцветного масла, которое дополнительно очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc. Полученное твердое вещество растирали в порошок с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

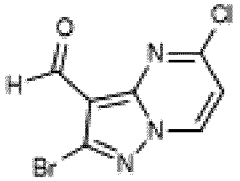
[00595] LC-MS (способ 8B): Rt 3,65 мин.; MS масса/заряд 332,3=[M-H]-

[00596] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,64 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,61 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,86 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,58 (d, J=5,6 Гц, 2H).

Пример 47. 5-(Бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбальдегид



[00597] Стадия 1. 2-Бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбальдегид

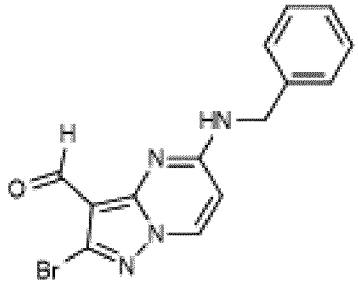


[00598] В раствор 2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение Q) (200 мг, 0,86 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли (хлорметилен)диметиламмония хлорид (220 мг, 1,72 ммоль) с последующим добавлением $POCl_3$ (0,4 мл, 4,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли дополнительные части $POCl_3$ [4 x (1,2 мл, 12,9 ммоль)] в течение периода 6 дней и перемешивание продолжали при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением в ледяную воду (100 мл) и полученную суспензию нейтрализовывали с помощью 2 М NaOH. Твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00599] LC-MS (способ 3B): Rt 1,33 мин.; MS масса/заряд 260,0/262,0=[M+H]+

[00600] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,03 (s, 1H), 9,36 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,2 Гц, 1H).

[00601] Стадия 2. 5-(Бензиламино)-2-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбальдегид



[00602] Смесь 2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбальдегида (стадия 1) (154 мг, 0,59 ммоль), бензиламина (71 мкл, 0,65 ммоль) и DIPEA (206 мкл, 1,18 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали до 85°C в течение 2 ч. и оставляли отстояться при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь адсорбировали на силикагеле и очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 30-70% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

[00603] LC-MS (способ 3B): Rt 1,55 мин.; MS масса/заряд 331,0/333,0=[M+H]+

[00604] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,86 (s, 1H), 8,70 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,62 (d, J=5,7 Гц, 2H).

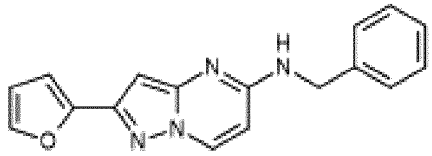
[00605] Стадия 3. 5-(Бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбальдегид

[00606] Смесь 5-(бензиламино)-2-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбальдегида (стадия 2) (64 мг, 0,19 ммоль), 2-фурилбороновой кислоты (32 мг, 0,29 ммоль) и карбоната калия (53 мг, 0,39 ммоль) в воде (0,5 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) дегазировали с помощью N_2 и $Pd(amphos)Cl_2$ (7 мг, 0,01 ммоль) добавляли перед перемешиванием смеси в атмосфере азота при 100°C в течение 2 ч. Полученную смесь разделяли между EtOAc (15 мл) и H_2O (15 мл), органическую часть разделяли и водную часть дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (15 мл), солевым раствором (15мл), высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 40-100% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

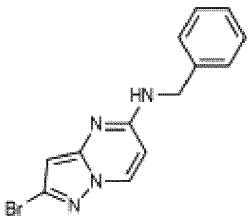
[00607] LC-MS (способ 3B): Rt 1,65 мин.; MS масса/заряд 319,1=[M+H]+

[00608] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,09 (s, 1H), 8,67-8,59 (m, 2H), 7,84 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,28 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 6,55 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,65 (d, J=5,6 Гц, 2H).

Пример 48. N-Бензил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин



[00609] Стадия 1. N-Бензил-2-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин



[00610] Указанное в заголовке соединение получали из 2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение Q) и бензиламина аналогично примеру 35, стадия 2.

[00611] LC-MS (способ 3B): Rt 1,78 мин.; MS масса/заряд 304,0=[M+H]+

[00612] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,44 (dd, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 8,07 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7,36-7,31 (m, 4H), 7,26 (tdd, J=5,2, 3,9, 3,0 Гц, 1H), 6,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,11 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,53 (d, J=5,7 Гц, 2H).

[00613] Стадия 2. N-Бензил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

[00614] Указанное в заголовке соединение получали из N-бензил-2-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (стадия 1) и 2-фурилбороновой кислоты аналогично примеру 47, стадия 3.

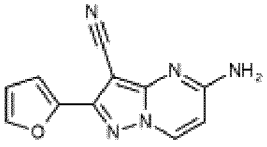
[00615] LC-MS (способ 8B): Rt 4,47 мин.; MS масса/заряд 291,0=[M+H]+

[00616] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,47 (dd, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 7,95 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,25 (ddt, J=8,6, 5,9, 2,1 Гц, 1H), 6,83 (dd, J=3,3, 0,8 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,23 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,55 (d, J=5,6 Гц, 2H).

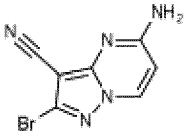
[00617] Это соединение также описано как промежуточное соединение S3. Альтернативный путь к этому соединению обеспечивается промежуточным соединением S3.

Пример 49

5-Амино-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00618] Стадия 1. 5-Амино-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00619] Смесь 2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение U) (100 мг, 0,39 ммоль), гидроксида аммония (1,5 мл 28-30% водного раствора) и EtOH (3 мл) нагревали с применением микроволнового излучения при 100°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и полученное бесцветное твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00620] LC-MS (способ 3B): Rt 1,22 мин.; MS масса/заряд 238,1/240,1=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=48,2 Гц, 2H), 6,39 (d, J=7,7 Гц, 1H).

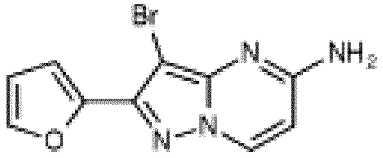
[00621] Стадия 2. 5-Амино-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

[00622] Указанное в заголовке соединение получали из 5-амино-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (стадия 1) и 2-фурилбороновой кислоты аналогично примеру 47, стадия 3.

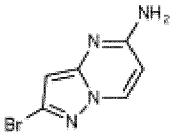
[00623] LC-MS (способ 8A): Rt 3,22 мин.; MS масса/заряд 226,2=[M+H]+

[00624] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,93 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=34,7 Гц, 2H), 7,05 (dd, J=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,42 (d, J=7,5 Гц, 1H).

Пример 50. 3-Бром-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин



[00625] Стадия 1. 2-Бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

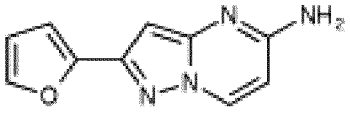


[00626] Смесь 2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение Q) (500 мг, 2,15 ммоль) и NH_4OH (30 вес. %, 6 мл) в EtOH (6 мл) нагревали с применением микроволнового излучения до 110°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и продукт экстрагировали в EtOAc (40 мл). Смесь промывали водой (40 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00627] LC-MS (способ 3B): Rt 0,98 мин.; MS масса/заряд 215,0=[M+H]+

[00628] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,43 (dd, J=7,5, 0,8 Гц, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,02 (d, J=0,8 Гц, 1H).

[00629] Стадия 2. 2-(2-Фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин



[00630] Указанное в заголовке соединение получали из 2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (стадия 1) и 2-фурилбороновой кислоты аналогично примеру 47, стадия 3.

[00631] LC-MS (способ 3B): Rt 1,13 мин.; MS масса/заряд 201,1=[M+H]+

[00632] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,48 (dd, J=7,4, 0,8 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 6,89-6,82 (m, 3H), 6,60 (dd, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 6,22 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,15 (d, J=0,9 Гц, 1H).

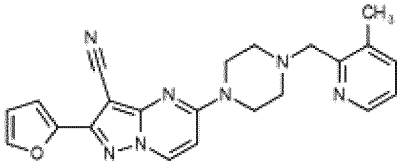
[00633] Стадия 3. 3-Бром-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

[00634] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (стадия 2) и NBS аналогично примеру 44.

[00635] LC-MS (способ 8B): Rt 3,58 мин.; MS масса/заряд 278,9/280,9=[M+H]+

[00636] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,52 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,09 (dd, J=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,30 (d, J=7,5 Гц, 1H).

Пример 51. 2-(2-Фурил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

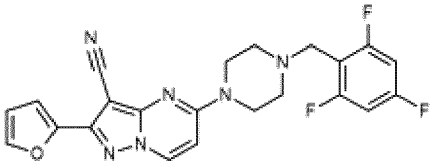


[00637] В раствор 2-(2-фурил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение R) (20 мг, 0,07 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли 2-(бромметил)-3-метилпиридина гидробромид (23 мг, 0,08 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (38 мкл, 0,27 ммоль). Смесь нагревали до ~50°C для солюбилизации реагентов перед охлаждением и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь очищали непосредственно масс-направленной LC-MS с применением MeCN/вода/0,1% аммиак с последующей хроматографией на силикагеле с элюированием 5% MeOH/DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00638] LC-MS (способ 8B): Rt 4,77 мин.; MS масса/заряд 400,3=[M+H]+

[00639] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,42 (dd, *J*=4,8, 1,7 Гц, 1H), 8,23 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, *J*=1,8, 0,6 Гц, 1H), 7,49 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J*=3,5, 0,6 Гц, 1H), 7,15 (dd, *J*=7,5, 4,8 Гц, 1H), 6,56 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,42 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,69-2,59 (m, 4H), 2,43 (s, 3H).

Пример 51.1. 2-(2-Фурил)-5-[4-[(2,4,6-трифторфенил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

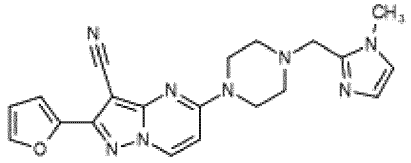


[00640] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(2-фурил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение R) и 2-(бромметил)-1,3,5-трифтор-бензола аналогично примеру 51.

[00641] LC-MS (способ 8B): Rt 5,36 мин.; MS масса/заряд 439,4=[M+H]+

[00642] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,93 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,07 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,93 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,72 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,32 (s, 4H).

Пример 51.2. 2-(2-Фурил)-5-[4-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

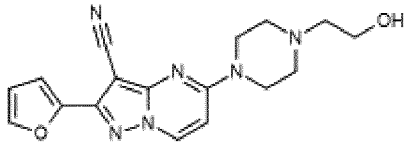


[00643] В раствор 2-(2-фурил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение R) (50 мг, 0,17 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли ледяную уксусную кислоту (24 мкл, 0,42 ммоль) с последующим добавлением 1-метилимидазол-2-карбальдегида (37 мг, 0,34 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (36 мг, 0,17 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Добавляли дополнительное количество 1-метилимидазол-2-карбальдегида (37 мг, 0,34 ммоль) и после перемешивания в течение 1 ч. добавляли еще триацетоксиборгидрид натрия (36 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительного часа. Полученную смесь разбавляли водой и органическую часть отделяли. Водную часть дополнительно экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали непосредственно масс-направленной LC-MS с применением MeCN/вода/0,1% аммиак с получением указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

[00644] LC-MS (способ 8B): Rt 3,99 мин.; MS масса/заряд 389,4=[M+H]+

[00645] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,25 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,58 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,23 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,98 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 6,90 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 6,57 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,42 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 3,78 (br s, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H).

Пример 52. 2-(2-Фурил)-5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



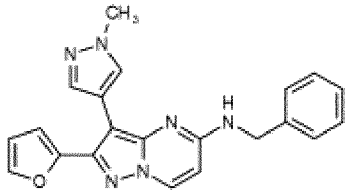
[00646] В раствор 2-(2-фурил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение R) (20 мг, 0,07 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли триэтиламин (21 мкл, 0,15 ммоль) с последующим добавлением 2-бромэтокси-*трет*-бутилдиметилсилана (18 мкл, 0,08 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество 2-бромэтокси-*трет*-бутилдиметилсилана (18 мкл, 0,08 ммоль) и триэтиламина (21 мкл, 0,15 ммоль) и смесь нагревали в течение дополнительных 8 ч. Смесь охлаждали, добавляли TBAF (1 M в THF) (102 мкл, 0,10 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество TBAF (1 M в THF) (340 мкл, 0,34 ммоль) и смесь нагревали до

40°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенный продукт разделяли между DCM (10 мл) и H_2O (10 мл). Водную часть отделяли и дополнительно экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 5% MeOH/DCM обеспечивала получение желтого масла. Масло загружали на колонку для SCX Isolute® и элюировали с помощью MeOH, затем ~1 M NH_3 в MeOH. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00647] LC-MS (способ 8B): Rt 3,67 мин.; MS масса/заряд 339,2=[M+H]+

[00648] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,28 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,59 (dd, *J*=1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,25 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,58 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,45 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,73 (s, 2H), 2,69 (s, 6H).

Пример 53. N-Бензил-2-(2-фурил)-3-(1-метилпиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

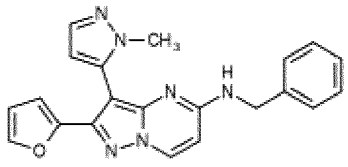


[00649] Смесь (1-метилпиразол-4-ил)бороновой кислоты (36 мг, 0,29 ммоль), N-бензил-2-(2-фурил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (промежуточное соединение S) (80 мг, 0,19 ммоль) и карбоната калия (53 мг, 0,38 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) дегазировали с помощью N_2 перед добавлением Pd(amphos)Cl_2 (7 мг, 0,01 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 3,5 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (10 мл). Смесь промывали водой (2×10 мл), солевым раствором (5 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 50-100% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

[00650] LC-MS (способ 8B): Rt 4,4 мин.; MS масса/заряд 371,4=[M+H]+

[00651] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,49 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,12 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,66 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,75 (dd, J=3,4, 0,9 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 6,39 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,59 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H).

Пример 53.1. N-Бензил-2-(2-фурил)-3-(2-метилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

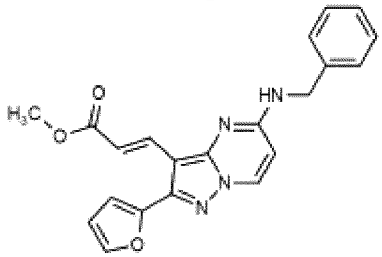


[00652] Указанное в заголовке соединение получали из N-бензил-2-(2-фурил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (промежуточное соединение S) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола аналогично примеру 53.

[00653] LC-MS (способ 8B): Rt 4,49 мин.; MS масса/заряд 371,4=[M+H]+

[00654] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,17 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,53 (dd, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,46-6,41 (m, 2H), 6,24 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,46 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,49 (s, 3H).

Пример 54. Метил (E)-3-[5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]проп-2-еноат

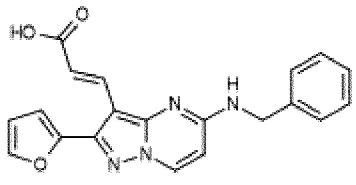


[00655] Смесь N-бензил-2-(2-фурил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (промежуточное соединение S) (50 мг, 0,12 ммоль), триэтиламина (67 мкл, 0,48 ммоль) и метилакрилата (33 мкл, 0,36 ммоль) в MeCN (3 мл) дегазировали с помощью N_2 перед добавлением $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4,22 мг, 0,01 ммоль) и смесь нагревали при 85°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Полученную смесь разделяли между EtOAc (15 мл) и H_2O (15 мл), органическую часть разделяли и водную часть дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (15 мл), солевым раствором (15 мл), высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли *in vacuo* с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 50-70% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00656] LC-MS (способ 8B): Rt 4,91 мин.; MS масса/заряд 375,2= [M+H]+

[00657] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,58 (t, J=6,7 Гц, 2H), 8,05 (d, J=15,6 Гц, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,44 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,35 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,99 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,69 (dd, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,48 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,70 (s, 3H).

Пример 54.1. (E)-3-[5-(Бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]проп-2-еновая кислота

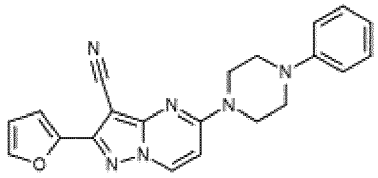


[00658] LiOH (3 мг, 0,11 ммоль) добавляли в суспензию метил-(E)-3-[5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]проп-2-еноата (пример 54) (14 мг, 0,04 ммоль) в смеси EtOH (1 мл) и воды (0,25 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество LiOH (3 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение дополнительных 16 ч. Добавляли еще LiOH (3 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение дополнительных 2 ч. Полученную смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и H_2O (10 мл), водную часть отделяли и органическое вещество дополнительно экстрагировали с помощью H_2O (10 мл). pH объединенных водных экстрактов регулировали до pH 5 путем добавления по каплям 2 M водного раствора HCl. Полученную смесь экстрагировали в EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

[00659] LC-MS (способ 8A): Rt 4,09 мин.; MS масса/заряд 361,2=[M+H]+

[00660] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,90 (s, 1H), 8,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,53 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J=15,6 Гц, 1H), 7,94 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,94 (d, J=15,6 Гц, 1H), 6,90 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,62 (d, J=5,6 Гц, 2H).

Пример 55. 2-(2-Фурил)-5-(4-фенилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

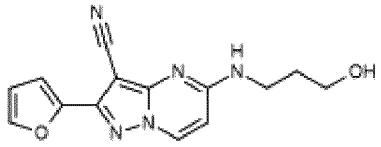


[00661] В раствор 2-(2-фурил)-5-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение T) (20 мг, 0,09 ммоль) в DMF (нагревание, необходимое для солюбилизации) добавляли HBTU (40 мг, 0,11 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 мин. перед добавлением 1-фенилпиперазина (16 мкл, 0,11 ммоль) и DIPEA (62 мкл, 0,35 ммоль). После перемешивания в течение 2,5 ч. добавляли дополнительное количество HBTU (40 мг, 0,11 ммоль), 1-фенилпиперазина (16 мкл, 0,11 ммоль) и DIPEA (62 мкл, 0,35 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 64 ч. Полученную смесь разбавляли с помощью H_2O (5 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл) и объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O (2×15 мл), солевого раствора (15 мл), высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 1% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

[00662] LC-MS (способ 8B): Rt 4,84 мин.; MS масса/заряд 371,5=[M+H]+

[00663] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,94 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,09 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,82 (tt, *J*=7,2, 1,0 Гц, 1H), 6,73 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,00-3,86 (m, 4H), 3,30-3,27 (m, 4H).

Пример 55.1. 2-(2-Фурил)-5-(3-гидроксипропиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

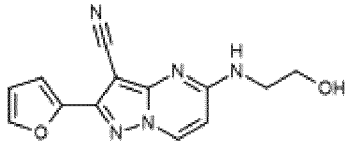


[00664] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(2-фурил)-5-гидроксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение T) и 3-аминопропан-1-ола аналогично примеру 55.

[00665] LC-MS (способ 8A): Rt 3,51 мин.; MS масса/заряд 284,1=[M+H]+

[00666] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,14 (t, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,05 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, *J*=3,5, 1,7 Гц, 1H), 6,46 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,55 (t, *J*=5,1 Гц, 1H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 1,75 (p, *J*=6,6 Гц, 2H).

Пример 55.2. 2-(2-Фурил)-5-(2-гидроксиэтиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

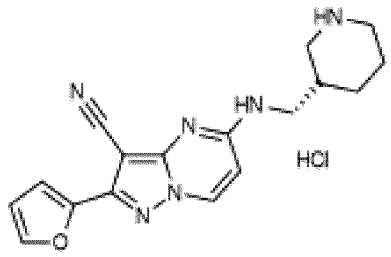


[00667] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(2-фурил)-5-гидроксипиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение T) и 2-аминоэтанола аналогично примеру 55.

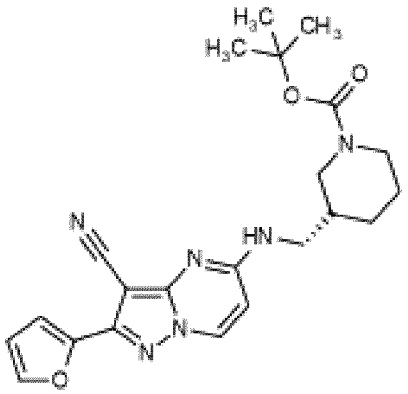
[00668] LC-MS (способ 8B): Rt 3,40 мин.; MS масса/заряд 270,1=[M+H]+

[00669] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,24 (t, *J*=5,5 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,53 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,86 (t, *J*=5,3 Гц, 1H), 3,60 (q, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H).

Пример 56. Гидрохлорид 2-(2-фурил)-5-(3-пиперидилметиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила



[00670] Стадия 1. 3(R)-[[[3-Циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат



[00671] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(2-фурил)-5-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение T) и *трет*-бутил-(3R)-3-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата аналогично примеру 55.

[00672] LC-MS (способ 3B): Rt 1,93 мин.; MS масса/заряд 421,4=[M-H]

[00673] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,15 (br s, 1H), 7,58 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,56 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,19 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 3,84-3,51 (m, 3H), 3,25 (m, 4H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). Протон NH не наблюдали.

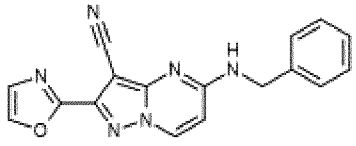
[00674] Стадия 2. Гидрохлорид 2-(2-фурил)-5-(3-пиперидилметиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила

[00675] 4 M HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 0,13 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-3-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1) (54 мг, 0,13 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенное твердое вещество суспендировали в Et_2O, фильтровали и высушивали с получением кремового твердого вещества. Твердое вещество промывали с помощью MeCN и Et_2O и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

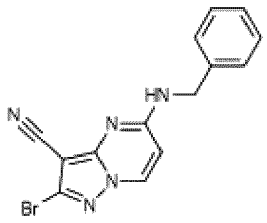
[00676] LC-MS (способ 3B): Rt 1,48 мин.; MS масса/заряд 323,3=[M+H]+

[00677] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,98 (apr br d, *J*=11,6 Гц, 1H), 8,82-8,69 (m, 1H), 8,60 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,47 (t, *J*=5,7 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,06 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,72 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,56 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,43-3,26 (m, 3H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,33-1,23 (m, 1H).

Пример 57. 5-(Бензиламино)-2-оксазол-2-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00678] Стадия 1. 5-(Бензиламино)-2-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00679] Указанное в заголовке соединение получали из 2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение U) и бензиламина аналогично примеру 35, стадия 2.

[00680] LC-MS (способ 3B): Rt 1,78 мин.; MS масса/заряд 328,0/330,0=[M+H]+

[00681] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,33-7,25 (m, 1H), 6,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H).

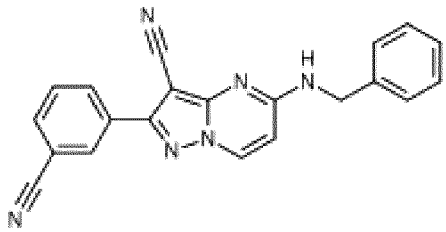
[00682] Стадия 2. 5-(Бензиламино)-2-оксазол-2-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

[00683] Смесь 5-(бензиламино)-2-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (стадия 1) (50 мг, 0,15 ммоль), трибутил(оксазол-2-ил)станнана (48 мкл, 0,23 ммоль) и йодида меди(I) (7 мг, 0,04 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (2 мл), дегазировали с помощью N_2 перед добавлением $Pd(PPh_3)_4$ (18 мг, 0,02 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 22 ч. Добавляли дополнительное количество $Pd(PPh_3)_4$ (18 мг, 0,02 ммоль) и трибутил(оксазол-2-ил)станнана (48 мкл, 0,23 ммоль) и смесь нагревали при 110°C в течение дополнительных 24 ч. Полученную смесь разделяли между EtOAc (15 мл) и H_2O (15 мл), органическую часть отделяли и водную часть дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 50-70% EtOAc в петролейном эфире с последующей повторной очисткой посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью EtOAc с получением бесцветного твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовали из MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

[00684] LC-MS (способ 8B): Rt 4,23 мин.; MS масса/заряд 317,0=[M+H]+

[00685] -d6) δ 8,76-8,71 (m, 1H), 8,70 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,36 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,62 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,64 (d, J=5,3 Гц, 2H).

Пример 58. 5-(Бензиламино)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

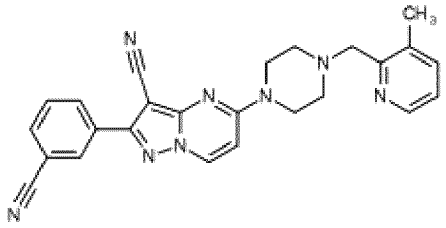


[00686] Указанное в заголовке соединение получали из 5-(бензиламино)-2-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (пример 57, стадия 1) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила аналогично примеру 47, стадия 3.

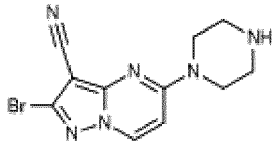
[00687] LC-MS (способ 8B): Rt 4,75 мин.; MS масса/заряд 351,2=[M+H]+

[00688] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,69 (d, J=7,6 Гц, 2H), 8,31-8,23 (m, 2H), 8,00 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,80 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,34-7,26 (m, 1H), 6,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,64 (d, J=5,5 Гц, 2H).

Пример 59. 2-(3-Цианофенил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00689] Стадия 1. 2-Бром-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

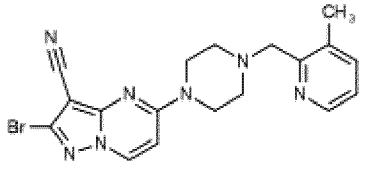


[00690] Указанное в заголовке соединение получали из 2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение U) и пиперазина аналогично примеру 41.

[00691] LC-MS (способ 3B): Rt 1,30 мин.; MS масса/заряд 307,1/309,1=[M+H]+

[00692] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,91 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,68 (br s, 4H), 2,80-2,74 (m, 4H). Протон NH не наблюдали.

[00693] Стадия 2. 2-Бром-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00694] Указанное в заголовке соединение получали из 2-бром-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (стадия 1) и 2-(бромметил)-3-метилпиридина гидробромида аналогично примеру 51.

[00695] LC-MS (способ 8B): Rt 4,70 мин.; MS масса/заряд 412,0/414,3=[M+H]+

[00696] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,31 (ddd, J=4,8, 1,7, 0,7 Гц, 1H), 7,58 (ddd, J=7,6, 1,7, 0,7 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,72 (br s, 4H), 3,64 (s, 2H), 2,52-2,51 (m, 4H), 2,41 (s, 3H)

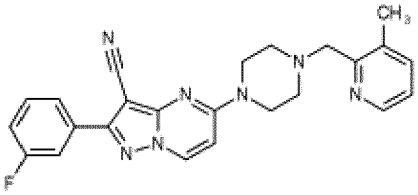
[00697] Стадия 3. 2-(3-Цианофенил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

[00698] Указанное в заголовке соединение получали из 2-бром-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (стадия 2) и (3-цианофенил)бороновой кислоты аналогично примеру 47, стадия 3.

[00699] LC-MS (способ 8B): Rt 4,99 мин.; MS масса/заряд 435,5=[M+H]+

[00700] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,32 (dd, J=4,8, 1,0 Гц, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 8,27 (apr dt, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 8,01 (apr dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,80 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,76 (br s, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,56-2,51 (m, 4H), 2,42 (s, 3H)

Пример 60. 2-(3-Фторфенил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

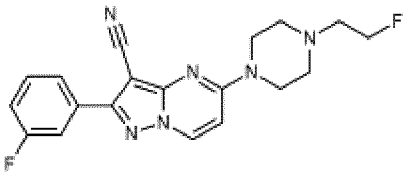


[00701] Указанное в заголовке соединение получали из 2-бром-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (пример 59, стадия 2) и (3-фторфенил)бороновой кислоты аналогично примеру 47, стадия 3.

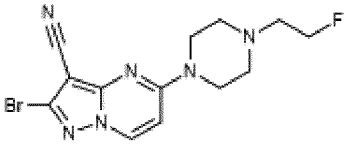
[00702] LC-MS (способ 8B): Rt 5,01 мин.; MS масса/заряд 428,3=[M+H]+

[00703] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,36-8,28 (m, 1H), 7,84 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,71 (br dt, *J*=10,1, 1,9 Гц, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,59 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,38 (td, *J*=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (dd, *J*=7,5, 4,8 Гц, 1H), 6,97 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,75 (br s, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,55-2,51 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

Пример 61. 5-[4-(2-Фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00704] Стадия 1. 2-Бром-5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00705] Раствор 2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение U) (521 мг, 2,02 ммоль), 1-(2-фторэтил)пиперазина дигидрохлорида (457 мг, 2,23 ммоль) и DIPEA (1,06 мл, 6,07 ммоль) в MeCN (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и водный слой повышали основность с помощью

насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью 10% MeOH в EtOAc (5×20 мл). Органические части объединяли, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-4% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00706] LC-MS (способ 3B): Rt 1,62 мин.; MS масса/заряд 353,1/355,1=[M+H]+

[00707] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,96 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,62 (apr t, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,52 (apr t, *J*=5,0 Гц, 1H), 3,76 (s, 4H), 2,71 (apr t, *J*=4,8 Гц, 1H), 2,65 (apr t, *J*=4,8 Гц, 1H), 2,58-2,53 (m, 4H).

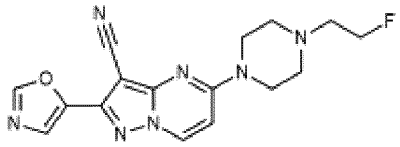
[00708] Стадия 2. 5-[4-(2-Фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

[00709] Указанное в заголовке соединение получали из 2-бром-5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (стадия 1) и (3-фторфенил)бороновой кислоты аналогично примеру 47, стадия 3.

[00710] LC-MS (способ 8B): Rt 4,82 мин.; MS масса/заряд 369,2=[M+H]+

[00711] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,71 (ddd, *J*=10,2, 2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,01 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,63 (apr t, *J*=5,1 Гц, 1H), 4,54 (apr t, *J*=5,1 Гц,1H), 3,79 (s, 4H), 2,72 (apr t, *J*=4,8 Гц, 1H), 2,66 (apr t, *J*=4,8 Гц, 1H), 2,61-2,56 (m, 4H).

Пример 62. 5-[4-(2-Фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-оксазол-5-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

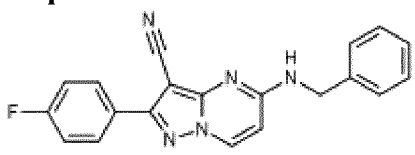


[00712] Указанное в заголовке соединение получали из 2-бром-5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (пример 61, стадия 1) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола аналогично примеру 47, стадия 3.

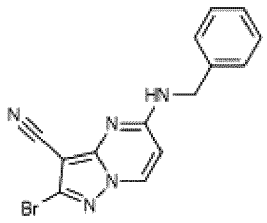
[00713] LC-MS (способ 8B): Rt 3,56 мин.; MS масса/заряд 342,1=[M+H]+

[00714] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,02 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,63 (apr t, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,53 (apr t, *J*=4,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 4H), 2,72 (apr t, *J*=4,6 Гц, 1H), 2,66 (apr t, *J*=4,7 Гц, 1H), 2,61-2,55 (m, 4H).

Пример 63. 5-(Бензиламино)-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00715] Стадия 1. 5-(Бензиламино)-2-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00716] Смесь 2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение U) (400 мг, 1,55 ммоль), бензиламина (340 мкл, 3,11 ммоль) и DIPEA (541 мкл, 3,11 ммоль) в EtOH (18 мл) нагревали до 85°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и полученную суспензию собирали посредством фильтрации, промывали с помощью EtOH и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00717] LC-MS (способ 3B): Rt 1,78 мин.; MS масса/заряд 328,0/330,0=[M+H]+

[00718] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,33-7,25 (m, 1H), 6,51 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H).

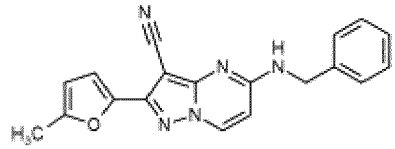
[00719] Стадия 2. 5-(Бензиламино)-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

[00720] Указанное в заголовке соединение получали из 5-(бензиламино)-2-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (стадия 1) и (4-фторфенил)бороновой кислоты аналогично примеру 47, стадия 3.

[00721] LC-MS (способ 8B): Rt 4,97 мин.; MS масса/заряд 344,2=[M+H]+

[00722] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,68-8,59 (m, 2H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 6H), 7,33-7,26 (m, 1H), 6,54 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,63 (d, J=5,6 Гц, 2H).

Пример 64. 5-(Бензиламино)-2-(5-метил-2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

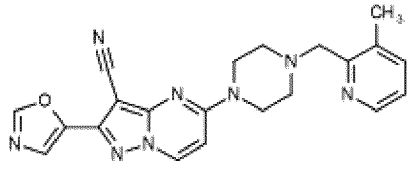


[00723] Указанное в заголовке соединение получали из 5-(бензиламино)-2-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (пример 63, стадия 1) и (5-метил-2-фурил)бороновой кислоты аналогично примеру 47, стадия 3.

[00724] LC-MS (способ 8B): Rt 4,97 мин.; MS масса/заряд 330,1=[M+H]+

[00725] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,63-8,55 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,33-7,26 (m, 1H), 6,95 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,52 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,35-6,30 (m, 1H), 4,62 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H).

Пример 65. 5-[4-[(3-Метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]-2-оксазол-5-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

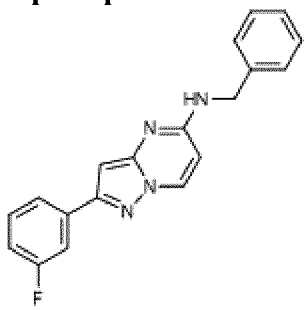


[00726] В сосуд для микроволновой обработки объемом 5 мл, оснащенный магнитной мешалкой, загружали 2-бром-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил (пример 59, стадия 2) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол аналогично примеру 47, стадия 3.

[00727] LC-MS (способ 8B): Rt 4,07 мин.; MS масса/заряд 401,3=[M+H]+

[00728] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,23 (dd, *J*=7,6, 4,8 Гц, 1H), 6,99 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,75 (br s, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,54-2,51 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

Пример 66. N-Бензил-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

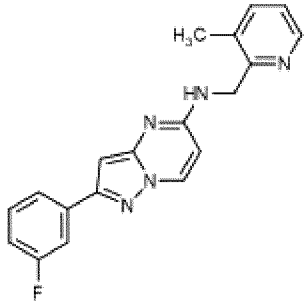


[00729] Смесь 5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение V) (18 мг, 0,07 ммоль), бензиламина (16 мкл, 0,15 ммоль) и DIPEA (25 мкл, 0,15 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали до 80°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество бензиламина (30 мкл, 0,14 ммоль) и смесь нагревали в течение дополнительно 18 ч. Смеси обеспечивали охлаждение до комнатной температуры и растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный остаток суспендировали в диэтиловом эфире и твердое вещество удаляли посредством фильтрации. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистка неочищенного остатка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 30% EtOAc в гексане обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

[00730] LC-MS (способ 8B): Rt 5,05 мин.; MS масса/заряд 319,0=[M+H]+

[00731] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,23 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 5H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,05 (td, *J*=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,03 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,67 (d, *J*=5,4 Гц, 2H).

Пример 66.1. 2-(3-Фторфенил)-N-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

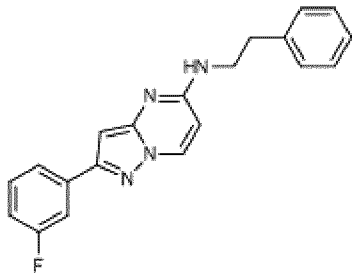


[00732] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение V) и (3-метил-2-пиридил)метанамина аналогично примеру 66.

[00733] LC-MS (способ 8B): Rt 4,76 мин.; MS масса/заряд 334,1=[M+H]+

[00734] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,42 (dd, *J*=4,9, 1,5 Гц, 1H), 8,23 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,68 (dt, *J*=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,39 (td, *J*=8,0, 5,9 Гц, 1H), 7,18 (dd, *J*=7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,05 (td, *J*=8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,24 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 4,68 (d, *J*=3,9 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H).

Пример 66.2. 2-(3-Фторфенил)-N-(2-фенилэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

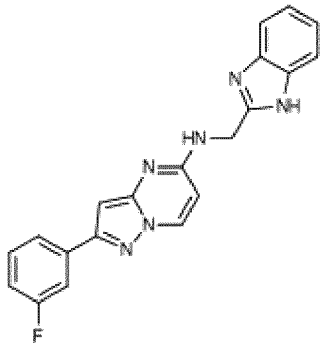


[00735] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение V) и 2-фенилэтанамина аналогично примеру 66.

[00736] LC-MS (способ 8B): Rt 5,20 мин.; MS масса/заряд 333,1=[M+H]+

[00737] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,75 (dt, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,68 (ddd, J=10,4, 2,7, 1,4 Гц, 1H), 7,58 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,48 (td, J=8,1, 6,1 Гц, 1H), 7,34-7,25 (m, 4H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,58-6,54 (m, 1H), 6,27 (d, J=7,5 Гц, 1H), 3,56 (q, J=7,3, 5,6 Гц, 2H), 2,89 (t, J=7,3 Гц, 2H).

Пример 66.3. N-(1H-Бензимидазол-2-илметил)-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин



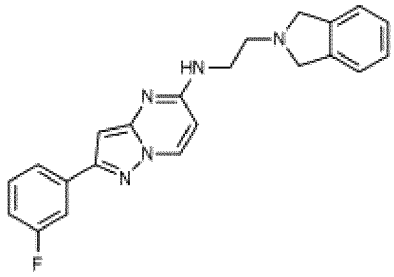
[00738] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение V) и 1H-бензимидазол-2-илметанамина аналогично примеру 66.

[00739] LC-MS (способ 8B): Rt 4,18 мин.; MS масса/заряд 359,3=[M+H]+

[00740] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 12,32 (s, 1H), 8,58 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,15 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,67 (dt, J=9,9, 2,1 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,46 (ddd,

J=17,0, 8,4, 6,3 Гц, 2H), 7,22-7,09 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,78 (d, J=5,4 Гц, 2H)

Пример 66.4. 2-(3-Фторфенил)-N-(2-изоиндолин-2-илэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

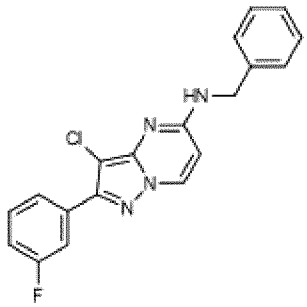


[00741] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение V) и 2-изоиндолин-2-илэтанамина аналогично примеру 66.

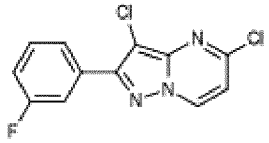
[00742] LC-MS (способ 8B): Rt 4,98 мин.; MS масса/заряд 374,3=[M+H]+

[00743] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,47 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,68 (dt, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (td, J=8,0, 6,2 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,19 (dq, J=6,7, 3,9 Гц, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,35 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,53 (q, J=6,1 Гц, 2H), 2,91 (t, J=6,3 Гц, 2H).

Пример 67. N-Бензил-3-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин



[00744] Стадия 1. 3,5-Дихлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



[00745] В раствор 5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение V) (100 мг, 0,40 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (57 мг, 0,42 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество N-хлорсукцинимида (26,96 мг, 0,20 ммоль) и смесь нагревали при 45°C в течение 2 ч. Смеси обеспечивали охлаждение до комнатной температуры и добавляли в воду. Полученную суспензию собирали посредством фильтрации и промывали с помощью воды с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

[00746] LC-MS (способ 8B): Rt: 2,09 мин.; ионизацию не наблюдали

[00747] 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,52 (dd, J=7,2, 2,9 Гц, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,53-7,39 (m, 1H), 7,17 (td, J=8,4, 4,6 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=7,3, 2,9 Гц, 1H).

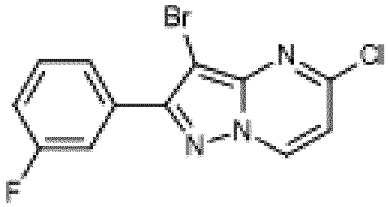
[00748] Стадия 2. N-Бензил-3-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

[00749] Указанное в заголовке соединение получали из 3,5-дихлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (стадия 1) и бензиламина аналогично примеру 66.

[00750] LC-MS (способ 8B): Rt 5,57 мин.; MS масса/заряд 353,1/355,1=[M+H]+

[00751] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,55 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (dt, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,70 (ddd, J=10,4, 2,7, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (td, J=8,1, 6,2 Гц, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,36 (dd, J=8,4, 6,8 Гц, 2H), 7,33-7,24 (m, 2H), 6,44 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5,6 Гц, 2H).

Пример 68. 3-Бром-5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

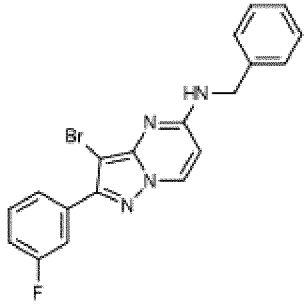


[00752] В смесь 5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение V) (285 мг, 1,15 ммоль) в DCM (5 мл) и DMF (4 мл) добавляли N-бромсукцинимид (215 мг, 1,21 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. DCM удаляли *in vacuo* и воду добавляли, в результате образовался осадок. Твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали с получением с получением указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

[00753] LC-MS (способ 3B): Rt 2,04 мин.; ионизацию не наблюдали

[00754] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,55 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,89 (ddd, *J*=7,9, 1,6, 1,0 Гц, 1H), 7,80 (ddd, *J*=10,0, 2,6, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (dt, *J*=7,9, 5,9 Гц, 1H), 7,18 (tdd, *J*=8,4, 2,6, 1,0 Гц, 1H), 6,89 (d, *J*=7,1 Гц, 1H).

Пример 69. N-Бензил-3-бром-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

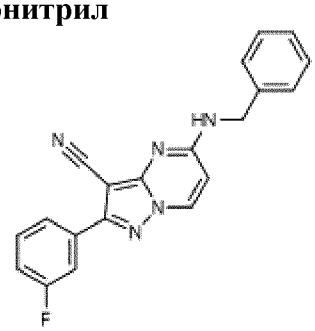


[00755] Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (пример 68=промежуточное соединение W) и бензиламина аналогично примеру 66.

[00756] LC-MS (способ 8B): Rt 5,46 мин.; MS масса/заряд 397,1/399,0=[M+H]+

[00757] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,18 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,76 (ddd, *J*=10,2, 2,7, 1,6 Гц, 1H), 7,46-7,35 (m, 5H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,11 (tdd, *J*=8,5, 2,7, 1,0 Гц, 1H), 6,08 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,71 (d, *J*=5,6 Гц, 2H).

Пример 70. 5-(Бензиламино)-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

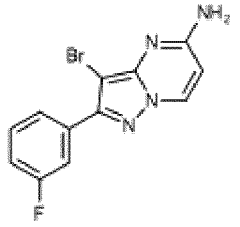


[00758] Указанное в заголовке соединение получали из N-бензил-3-бром-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (пример 69) и цианида цинка аналогично примеру 35, стадия 3.

[00759] LC-MS (способ 8B): Rt 5,12 мин.; MS масса/заряд 344,1=[M+H]+

[00760] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,65 (t, *J*=5,5 Гц, 1H), 7,82 (ddd, *J*=7,7, 1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,70 (ddd, *J*=10,1, 2,7, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (td, *J*=8,0, 6,0 Гц, 1H), 7,43-7,34 (m, 5H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,56 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,63 (d, *J*=5,5 Гц, 2H).

Пример 71. 3-Бром-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

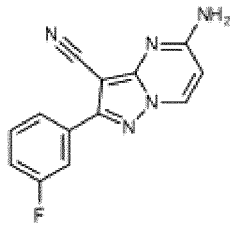


[00761] Смесь 3-бром-5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (пример 68=промежуточное соединение W) (40 мг, 0,12 ммоль) и NH_4OH (35 вес. %, 1,0 мл, 9,2 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали с применением микроволнового излучения при 110°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали, твердое вещество промывали с помощью EtOH и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

[00762] LC-MS (способ 8B): Rt 4,09 мин.; MS масса/заряд 306,9/308,9=[M+H]+

[00763] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,69 (ddd, *J*=10,4, 2,7, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (dt, *J*=8,1, 6,1 Гц, 1H), 7,34-7,23 (m, 3H), 6,33 (d, *J*=7,4 Гц, 1H).

Пример 72. 5-Амино-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

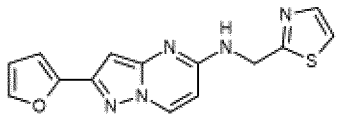


[00764] Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (пример 71) и цианида цинка аналогично примеру 35, стадия 3.

[00765] LC-MS (способ 8B): Rt 3,90 мин.; MS масса/заряд 254,0=[M+H]+

[00766] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,67 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,82 (dt, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,79-7,66 (m, 3H), 7,62 (td, J=8,1, 6,1 Гц, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,45 (d, J=7,5 Гц, 1H).

Пример 74. 2-(2-Фурил)-N-(тиазол-2-илметил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

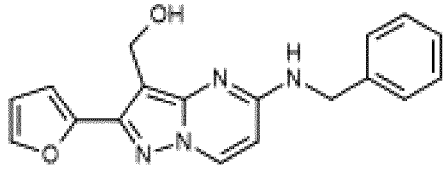


[00767] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение S2) и тиазол-2-илметанамина дигидрохлорида аналогично примеру 66.

[00768] LC-MS (способ 8B): Rt 3,82 мин.; MS масса/заряд 298,0=[M+H]+

[00769] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,33 (t, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,76 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,75 (d, *J*=3,3 Гц, 1H), 7,61 (d, *J*=3,3 Гц, 1H), 6,85 (d, *J*=3,4 Гц, 1H), 6,60 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,37 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,85 (d, *J*=6,0 Гц, 2H).

Пример 75. [5-(Бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]метанол



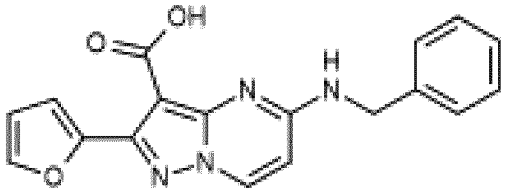
[00770] В суспензию 5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбальдегида (пример 47) (20 мг, 0,05 ммоль) в MeOH (1 мл) при 0°C добавляли $NaBH_4$ (1 мг, 0,03 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. THF (1 мл) и DMF (1 мл) добавляли и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество $NaBH_4$ (1 мг, 0,03 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительную часть $NaBH_4$ (2 мг, 0,05 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество $NaBH_4$ (4 мг, 0,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. перед удалением летучих растворителей *in vacuo*. Неочищенную смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и H_2O (10 мл) и органическую часть разделяли. Водную часть дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O (2×10 мл), солевого

раствора, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 1% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

[00771] LC-MS (способ 8B): Rt 3,69 мин.; MS масса/заряд 321,3=[M+H]+

[00772] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,95 (t, *J*=5,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,97 (dd, *J*=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,62 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,32 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 4,66-4,57 (m, 5H).

Пример 76. 5-(Бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоновая кислота

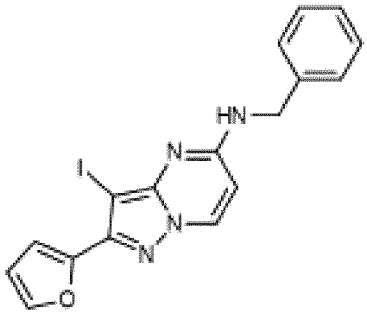


[00773] Раствор $NaClO_2$ (459 мг, 4,08 ммоль) и NaH_2PO_4 (294 мг, 2,45 ммоль) в воде (0,5 мл) добавляли в суспензию 5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбальдегида (пример 47) (130 мг, 0,41 ммоль) и 2-метил-2-бутена (0,1 мл, 0,41 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество $NaClO_2$ (184 мг, 2,04 ммоль) и NaH_2PO_4 (147 мг, 1,23 ммоль), растворенного в воде (0,5 мл), по каплям в смесь при 0°C и 1,4-диоксан (100 мл) добавляли для способствования растворимости. После перемешивания в течение дополнительных 4,5 ч., полученную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и H_2O (50 мл). Органическую часть разделяли и водную часть дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 40-90% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00774] LC-MS (способ 8A): Rt 4,25 мин.; MS масса/заряд 335,1=[M+H]+ (100% при 254 нм)

[00775] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,72 (s, 1H), 8,74 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,62 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=3,4, 0,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,63 (dd, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,52 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,60 (d, J=5,6 Гц, 2H).

Пример 77 (= промежуточное соединение S). *N*-Бензил-2-(2-фурил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

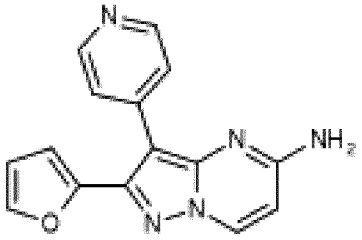


[00776] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой промежуточного соединения S.

[00777] LC-MS (способ 8B): Rt 4,96 мин.; MS масса/заряд 417,1=[M+H]+

[00778] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,50 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,17 (dd, J=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,37 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,60 (d, J=5,7 Гц, 2H).

Пример 79. 2-(2-Фурил)-3-(4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин



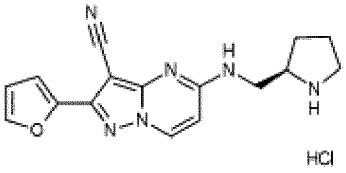
[00779] Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (пример 50) и 4-пиридилбороновой кислоты аналогично примеру 53.

[00780] LC-MS (способ 8B): Rt 3,19 мин.; MS масса/заряд 278,0=[M+H]+

[00781] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,50-8,45 (m, 2H), 7,78 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 6,72 (dd, J=3,3, 0,8 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,37 (d, J=7,4 Гц, 1H).

[00782]

Пример 80. Гидрохлорид 2-(2-фурил)-5-[[(2R)-пирролидин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила

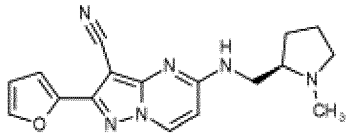


[00783] 4 M HCl в 1,4-диоксане (2,85 мл, 11,42 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-(2R)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилат (пример 37.2) (187 мг, 0,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. растворитель удаляли *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00784] LC-MS (способ 8B): Rt 4,00 мин.; MS масса/заряд 309=[M+H]+

[00785] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,62-8,54 (m, 1H), 7,94 (dd, *J*=1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,08 (dd, *J*=3,5, 0,7 Гц, 1H), 6,73 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,57 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 1H).

Пример 81. 2-(2-Фурил)-5-[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

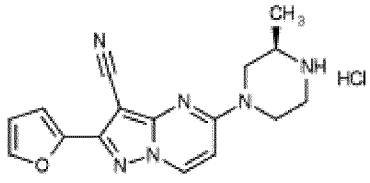


[00786] В 2-(2-фурил)-5-[[(2R)-пирролидин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила гидрохлорид (пример 80) (48 мг, 0,14 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (121 мкл, 0,70 ммоль) и метилйодид (10 мкл, 0,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. с последующим нагреванием до 50°C в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество DIPEA (24 мкл, 0,14 ммоль) и метилйодида (3 мкл, 0,06 ммоль) в DMF (1 мл) по каплям и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Обеспечивали нагревание полученной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. раствором $NaHCO_3$ и промывали несколько раз насыщ. раствором $NaHCO_3$. Органическую часть высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 4% (7 н. NH_3 в MeOH) в DCM и последующим растиранием диэтиловым эфиром обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

[00787] LC-MS (способ 8B): Rt 4,22 мин.; MS масса/заряд 323,3=[M+H]+

[00788] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,92 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=3,4 Гц, 1H), 6,71 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,59 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 3,67 (ddd, *J*=13,6, 6,4, 3,4 Гц, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 1H).

Пример 82. Гидрохлорид 2-(2-фурил)-5-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила



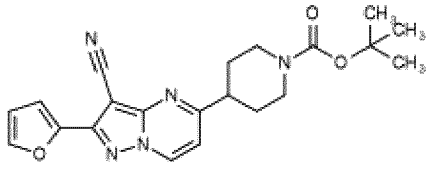
[00789] Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил-(2R)-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (пример 37.10) и 4 M HCl в 1,4-диоксане аналогично примеру 80.

[00790] LC-MS (способ 8B): Rt 3,80 мин.; MS масса/заряд 309=[M+H]+

[00791] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,52-9,18 (m, 2H), 8,92 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,95 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 7,06 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,74 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H),

4,73-4,35 (m, 2H), 3,48-3,33 (m, 3H), 3,29-3,18 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 1,31 (d, *J*=6,4 Гц, 3H).

Пример 83. *трет*-Бутил-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат

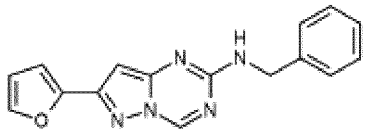


[00792] В раствор *трет*-бутил-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (пример 40) (130 мг, 0,33 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли 10 вес. % Pd на угле (9 мг, 0,01 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 бар, баллон под давлением) в течение 1 ч. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 50-70% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00793] LC-MS (способ 8B): Rt 5,18 мин.; MS масса/заряд 392,2=[M-H]-

[00794] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,25 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,08 (tt, J=11,7, 3,6 Гц, 1H), 2,87 (s, 2H), 1,93 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,64 (qd, J=12,5, 4,2 Гц, 2H), 1,42 (s, 9H).

Пример 84. N-Бензил-7-(2-фурил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-2-амин

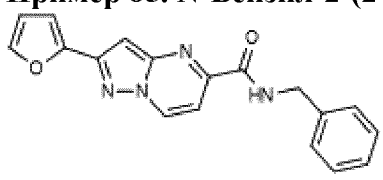


[00795] В раствор 7-(2-фурил)-2-метилсульфонилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазина (промежуточное соединение X) (50 мг, 0,19 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли бензиламин (62 мкл, 0,57 ммоль) и смесь нагревали с применением микроволнового излучения при 120°C в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли MeOH (0,5 мл) с последующим добавлением H_2O (2 мл). Полученное твердое вещество собирали посредством фильтрации, высушивали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 1% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00796] LC-MS (способ 8B): Rt 4,70 мин.; MS масса/заряд 292,1=[M+H]+

[00797] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,41 (t, *J*=6,3 Гц, 1H), 7,83 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,99 (d, *J*=3,4 Гц, 1H), 6,65 (dd, *J*=3,4, 1,7 Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,52 (d, *J*=6,3 Гц, 2H).

Пример 85. N-Бензил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

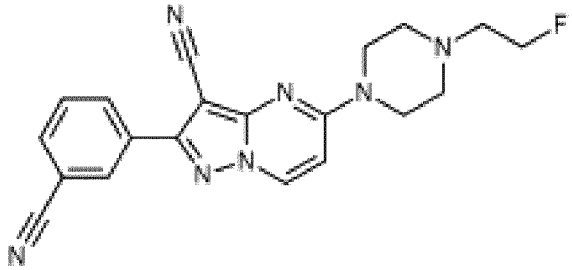


[00798] В раствор 2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение Y) (100 мг, 0,44 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли бензиламин (71 мкл, 0,65 ммоль), HATU (33 мг, 0,87 ммоль) и DIPEA (380 мкл, 2,18 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл) и объединенные органические фракции промывали водой (3×10 мл), солевым раствором (10 мл), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок из EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

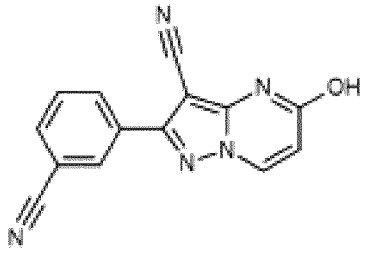
[00799] LC-MS (способ 8A): Rt 4,69 мин.; MS масса/заряд 319,1=[M+H]+

[00800] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,55 (t, *J*=6,3 Гц, 1H), 9,26 (dd, *J*=7,1, 1,0 Гц, 1H), 7,89 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,56 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,12 (dd, *J*=3,4, 0,8 Гц, 1H), 7,09 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 6,70 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 4,50 (d, *J*=6,3 Гц, 2H).

Пример 87. 2-(3-Цианофенил)-5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00801] Стадия 1. 2-(3-Цианофенил)-5-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

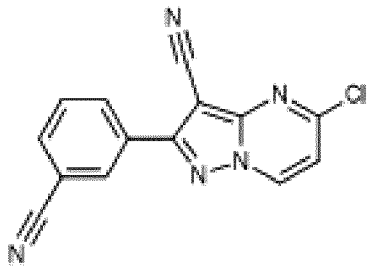


[00802] Указанное в заголовке соединение получали из 5-амино-3-(3-цианофенил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (промежуточное соединение Z) и этил-(E)-3-этоксипроп-2-еноата аналогично промежуточному соединению T, стадия 3.

[00803] LC-MS (способ 3A): Rt 1,40 мин.; MS масса/заряд 260,1=[M-H]+

[00804] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,46 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,81 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,41 (s, 1H).

[00805] Стадия 2. 5-Хлор-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



[00806] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(3-цианофенил)-5-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (стадия 1) и $POCl_3$ аналогично промежуточному соединению C2.

[00807] LC-MS (способ 3A): Rt 1,76 мин.; MS масса/заряд 260,1=[M-Cl+OH-H]-

[00808] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,47 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,87 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,60 (d, *J*=7,1 Гц, 1H).

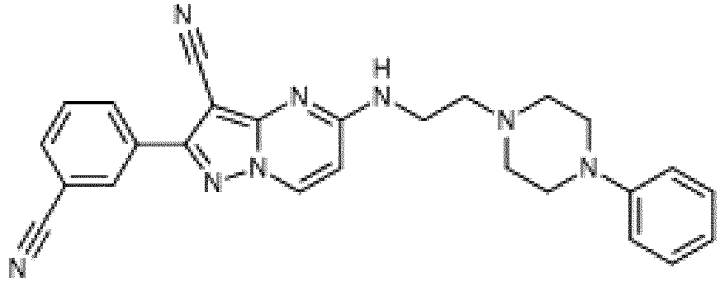
[00809] Стадия 3. 2-(3-Цианофенил)-5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

[00810] Раствор 5-хлор-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (стадия 2) (75 мг, 0,27 ммоль), 1-(2-фторэтил)пиперазина дигидрохлорида (66 мг, 0,32 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,80 ммоль) в MeCN (1 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Полученную смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и солевым раствором (10 мл) и органическую часть разделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 2,5% MeOH в DCM обеспечивала твердое вещество, которое промывали диэтиловым эфиром и DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

[00811] LC-MS (способ 8A): Rt 3,01 мин.; MS масса/заряд 376,3=[M+H]+

[00812] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,85 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,31-8,29 (m, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,03 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,59 (dt, *J*=47,8, 4,8 Гц, 2H), 3,80 (s, 4H), 2,69 (dt, *J*=28,9, 4,9 Гц, 2H), 2,58 (t, *J*=5,1 Гц, 4H).

Пример 87.1. 2-(3-Цианофенил)-5-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

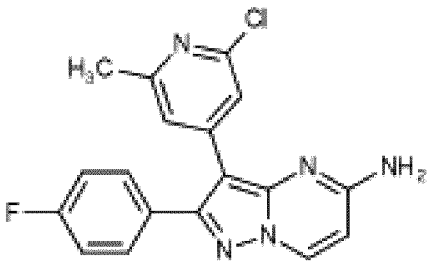


[00813] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (пример 87, стадия 2) и 2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этанамина аналогично примеру 87, стадия 3.

[00814] LC-MS (способ 8B): Rt 5,14 мин.; MS масса/заряд 449,3=[M+H]+

[00815] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,64 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,31-8,24 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,80 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,93 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,76 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6,59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,58 (d, J=7,4 Гц, 2H), 3,15 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,62 (dd, J=8,3, 3,7 Гц, 6H).

Пример 88. 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин



[00816] Стадия 1. 2-(4-Фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ол

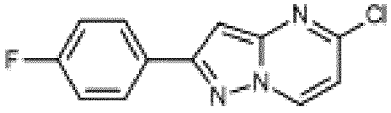


[00817] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-5-амина и метил проп-2-иноата аналогично промежуточному соединению S1.

[00818] LC-MS (способ 3A): Rt 1,35 мин.; MS масса/заряд 228,1=[M]-

[00819] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,51 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,96 (d, *J*=7,9 Гц, 1H).

[00820] Стадия 2. 5-Хлор-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

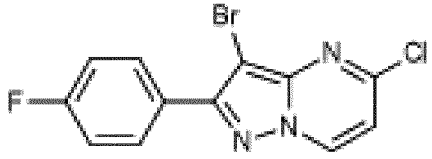


[00821] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(4-фторфенил)-4H-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-она (стадия 1) и $POCl_3$ аналогично промежуточному соединению C2.

[00822] LC-MS (способ 3A): Rt 1,86 мин.; MS масса/заряд 248,0=[M+H]+

[00823] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,18 (dd, J=7,1, 0,8 Гц, 1H), 8,12-8,04 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,25 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,1 Гц, 1H).

[00824] Стадия 3. 3-Бром-5-хлор-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

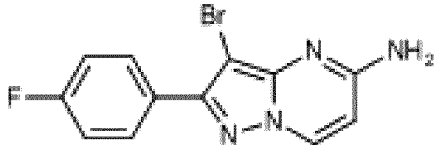


[00825] Указанное в заголовке соединение получали из 5-хлор-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (стадия 2) и NBS аналогично промежуточному соединению E1.

[00826] LC-MS (способ 3A): Rt 2,05 мин.; MS масса/заряд 325,9/327,9=[M+H]+

[00827] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,25 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,28 (d, J=7,2 Гц, 1H).

[00828] Стадия 4. 3-Бром-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин



[00829] Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-5-хлор-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (стадия 3) и NH_4OH аналогично промежуточному соединению E.

[00830] LC-MS (способ 3B): Rt 1,56 мин.; MS масса/заряд 306,9/308,9=[M+H]+

[00831] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,54 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 6,31 (d, J=7,5 Гц, 1H).

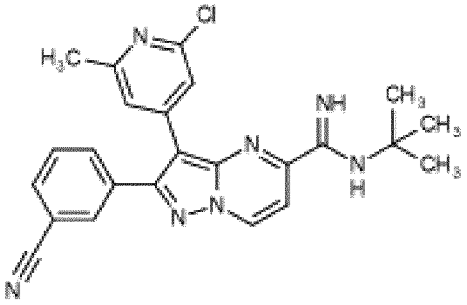
[00832] Стадия 5. 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

[00833] Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (стадия 4) и (2-хлор-6-метил-4-пиридил)бороновой кислоты аналогично примеру 53.

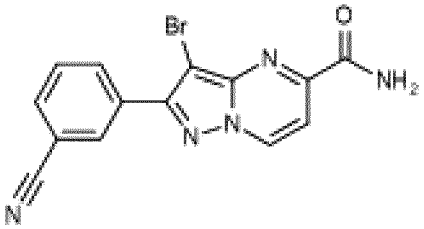
[00834] LC-MS (способ 8B): Rt 4,67 мин.; MS масса/заряд 354,1=[M+H]+

[00835] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,40-7,23 (m, 5H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,37 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H).

Пример 90. N-*трет*-Бутил-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамидин



[00836] Стадия 1. 3-Бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



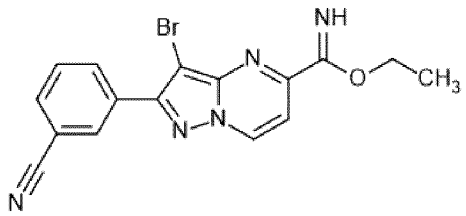
[00837] В смесь 3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение B1)(500 мг, 1,46 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DMF (0,5 мл) с последующим добавлением по каплям оксалилхлорида (0,37 мл, 4,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч.

Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток суспендировали в DCM (15 мл), охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли гидроксид аммония (0,62 мл, 36,43 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 мин. и полученную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал растирали в порошок с водой (20 мл), твердое вещество собирали посредством фильтрации и подвергали азеотропной перегонке из MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества.

[00838] LC-MS (способ 3B): Rt 1,56 мин.; MS масса/заряд 340,0/342,0=[M-H]-

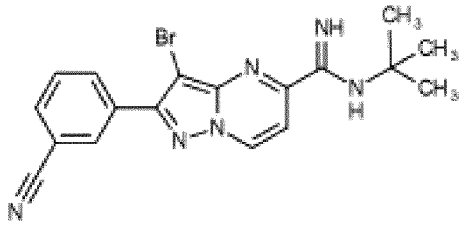
[00839] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,36 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,82 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,2 Гц, 1H).

[00840] Стадия 2. Этил-3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксимидат



[00841] Смесь 3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида (стадия 1) (390 мг, 1,14 ммоль) и триэтилоксония тетрафторбората (2166 мг, 11,4 ммоль) в DCM (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Добавляли дополнительное количество триэтилоксония тетрафторбората (1083 мг, 5,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч. перед добавлением дополнительного количества DCM (100 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч. Выполняли конечное добавление триэтилоксония тетрафторбората (2166 мг, 11,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и промывали с помощью $NaHCO_3$ (100 мл). Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00842] Стадия 3. 3-Бром-N-*трет*-бутил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамидин



[00843] Смесь этил-3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксимидата (стадия 2) (150 мг, 0,36 ммоль), 2-метилпропан-2-амина (0,19 мл, 1,8 ммоль) и DIPEA (0,31 мл, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) нагревали до 80°C в течение 4

дней. Полученную смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и H_2O (20 мл), органическую часть разделяли и водную часть дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом от 0-2% до 10% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[00844] LC-MS (способ 5B): Rt 3,72 мин.; MS масса/заряд 397,1/399,0=[M+H]+

[00845] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,31 (br s, 1H), 8,41 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,37 (dt, *J*=7,8, 1,6 Гц, 1H), 8,02 (dt, *J*=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). Протоны NH не наблюдали.

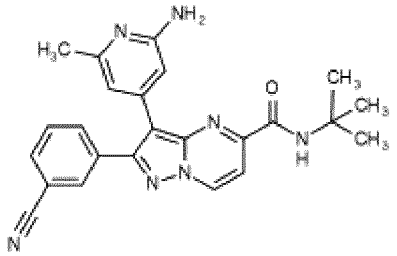
[00846] Стадия 4. N-*трет*-Бутил-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамидин

[00847] Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-N-*трет*-бутил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамидина (стадия 3) и 2-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина аналогично промежуточному соединению A6.

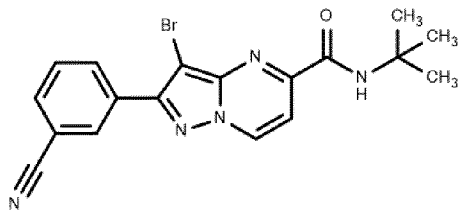
[00848] LC-MS (способ 8B): Rt 5,17 мин.; MS масса/заряд 444,2/446,2=[M+H]+

[00849] ЯМР: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (dt, *J*=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,72 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Пример 91. 3-(2-Амино-6-метил-4-пиридил)-N-*трет*-бутил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



[00850] Стадия 1. 3-Бром-N-*трет*-бутил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



[00851] Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение B1) и 2-метилпропан-2-амина аналогично примеру 6.

[00852] LC-MS (способ 5B): Rt 3,67 мин.; MS масса/заряд 398,0/400,0=[M+H]+

[00853] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,37 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,03 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,66 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H).

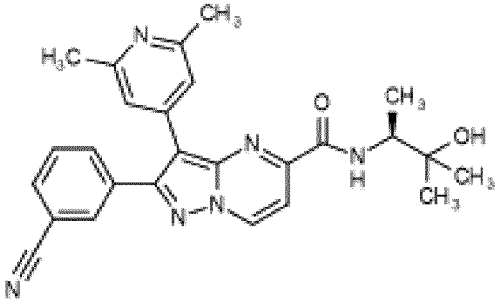
[00854] Стадия 2. 3-(2-Амино-6-метил-4-пиридил)-N-*трет*-бутил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

[00855] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[3-бром-5-[(*трет*-бутиламино)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (стадия 1) и 4-бром-6-метилпиридин-2-амина аналогично примеру 27.

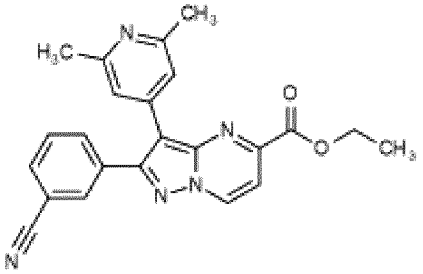
[00856] LC-MS (способ 8B): Rt 4,48 мин.; MS масса/заряд 426,3=[M+H]+

[00857] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,37 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Пример 92. 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2- диметилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



[00858] Стадия 1a. Этил-2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат

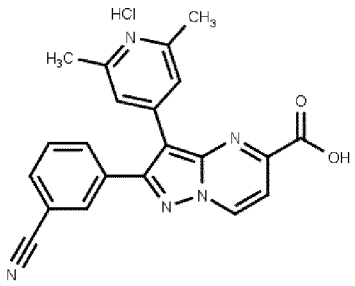


[00859] В дегазированный раствор 1,4-диоксана (10 мл) и воды (2 мл) добавляли этил-3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат (промежуточное соединение A5) (700 мг, 1,89 ммоль), 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (484 мг, 2,07 ммоль), K_2CO_3 (521 мг, 3,77 ммоль) и $Pd(tBu_3P)_2$ (72 мг, 0,14 ммоль) и смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Полученную смесь разделяли между DCM (50 мл) и H_2O (30 мл) и слои разделяли. Водную часть дополнительно экстрагировали с помощью DCM (2×30 мл) и объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 2-3% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00860] LC-MS (способ 5B): Rt 3,10 мин.; MS масса/заряд 398,3=[M+H]+

[00861] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,85 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,16 (s, 2H), 4,40 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 2,41 (s, 6H), 1,37 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

[00862] Стадия 2a. Гидрохлорид 2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты



[00863] Раствор гидроксида лития (119 мг, 4,95 ммоль) в воде (8 мл) добавляли к перемешиваемой смеси этил-2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (стадия 1a) (656 мг, 1,65 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разделяли между водой (50 мл) и Et_2O (50 мл) и слои разделяли. Водную часть подкисляли с помощью 2 М HCl и концентрировали *in vacuo*. Твердый остаток суспендировали в воде (5 мл), собирали посредством фильтрации и промывали с помощью воды (2×5 мл). Полученный материал подвергали азеотропной перегонке с MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00864] LC-MS (способ 5B): Rt 1,37 мин.; MS масса/заряд 370,1=[M+H]+

[00865] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,51 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,79 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 7,77-7,65 (m, 3H), 2,62 (s, 6H). Протон карбоновой кислоты не наблюдали.

[00866] Стадия 3a. 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2- диметилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

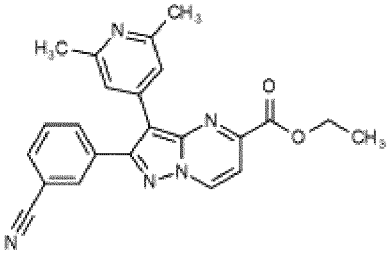
[00867] В смесь гидрохлорида 2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (стадия 2a) (50 мг, 0,13 ммоль) и гидрохлорида (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола (27 мг, 0,19 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (153 мкл, 0,88 ммоль) с последующим добавлением по каплям T3P® (50% в DMF) (0,18 мл, 0,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл) и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью этилацетата (3×10 мл) и объединенные органические экстракты промывали 50% солевым раствором (3×10 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 1-3% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00868] LC-MS (способ 8B): Rt 4,23 мин.; MS масса/заряд 455,3=[M+H]+

[00869] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,27 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 1,22-1,13 (m, 9H).

[00870] В качестве альтернативы 2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2- диметилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид (пример 92) может быть получен следующим образом.

[00871] Стадия 1b. Этил-2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат

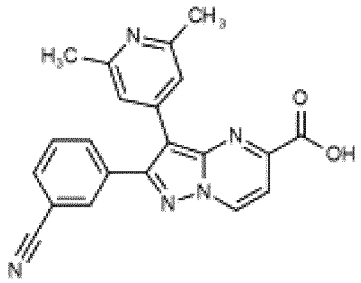


[00872] Частичную суспензию бикарбоната натрия (33,38 г, 397,37 ммоль) в воде (295 мл) добавляли в раствор этил-3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение A5) (59 г, 158,95 ммоль) в 1,4-диоксане (1180 мл) и реакционную смесь деоксигенировали посредством продувания азотом в течение 15 мин. Добавляли $Pd(tBu_3P)_2$ (4,06 г, 7,95 ммоль) и 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (44,46 г, 190,74 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 50°C в течение 3,5 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (3000 мл) с образованием суспензии. Суспензию перемешивали энергично в течение 10 мин. и затем фильтровали. Твердые вещества промывали водой (2×1500 мл) и высушивали в вакууме в течение ночи с получением бледно-желтого твердого вещества. Этот материал подвергали азеотропной перегонке с MeCN (600 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением желто-коричневого твердого вещества. Это твердое вещество повторно растворяли в хлороформе (300 мл), добавляли активированный обесцвечивающий уголь (3 г) и смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через слой Celite® (фильтрующий материал) с элюированием хлороформом (3×200 мл). Объединенные фильтраты концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт растирали с помощью MeCN (200 мл). Полученную суспензию фильтровали и собранные твердые вещества промывали с помощью MeCN (2×100 мл), затем высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

[00873] LC-MS (способ 3B): Rt 1,80 мин.; MS масса/заряд 398,2=[M+H]+

[00874] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9,41 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,15 (s, 2H), 4,40 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 2,41 (s, 6H), 1,36 (t, J= 7,1 Гц, 3H).

[00875] Стадия 2b. 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновая кислота



[00876] Раствор LiOH (3,56 г, 148,44 ммоль) в воде (300 мл) добавляли к перемешиваемой частичной суспензии этил-2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (стадия 1b) (53,63 г, 134,94 ммоль) в THF (900 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Смесь разбавляли водой (1200 мл) и экстрагировали с помощью Et_2O (3×1500 мл). В полученный водный раствор добавляли 1 М раствор HCl (147 мл) [получая pH ~ 5] с последующим повторным регулированием до pH 6 путем добавления 10% водного раствора NaOH (30 капель), обуславливая образование густого желтого осадка. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. и фильтровали. Твердые вещества промывали водой (2×500 мл) и высушивали в вакууме в течение ночи. Полученный материал механически разламывали, помещали в широкую посудину и высушивали до постоянного веса в вакуумной печи при 40°C (рядом с лотком с хлопьями KOH в качестве осушителя) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

[00877] LC-MS (способ 3B): Rt 1,06 мин.; MS масса/заряд 370,2=[M+H]+

[00878] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 13,68 (br s, 1H), 9,37 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,67 (apr t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,16 (s, 2H), 2,41 (s, 6H).

[00879] Стадия 3b. 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2- диметилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

[00880] Раствор DIPEA (187,75 мл, 1077,9 ммоль) в безводном THF (1000 мл) добавляли в 2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновую кислоту (стадия 2b) (49,77 г, 134,74 ммоль) в атмосфере азота и смесь перемешивали до образования раствора. Добавляли гидрохлорид (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола (28,22 г, 202,11 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 5 мин. для гомогенизации суспендированных твердых веществ. В эту смесь добавляли по каплям раствор T3P® (50% в THF) (198,44 мл, 269,48 ммоль) в течение 20 мин. и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и воды (500 мл) и слои разделяли. Водную часть экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой (2×500 мл), солевым раствором (250 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением желтой пены. Пену подвергали азеотропной перегонке с EtOAc и высушивали в вакууме с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в минимальном объеме нагретого с обратным холодильником MeCN (3150 мл для 116 г неочищенного материала) и затем оставляли охлаждаться до

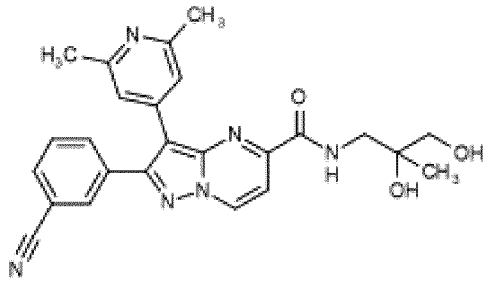
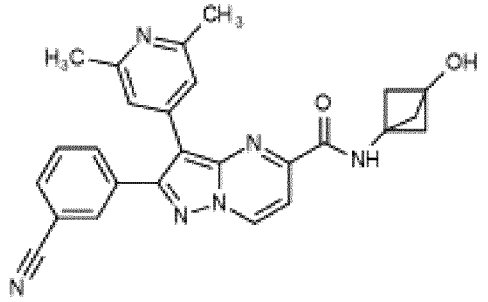
комнатной температуры в течение ночи. [NB - когда смесь достигла температуры ~ 60°C, в нее вносили затравку прибл. 2 мг измельченных кристаллов из мелкомасштабной партии перекристаллизованного MeCN]. Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества промывали с помощью охлажденного (5°C) MeCN (2×200 мл) и высушивали в вакууме в течение 1 ч. с получением больших желтых кристаллов. Кристаллизованные твердые вещества измельчали в мелкий бледно-желтый порошок и высушивали в вакуумной печи при 55°C с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого порошка.

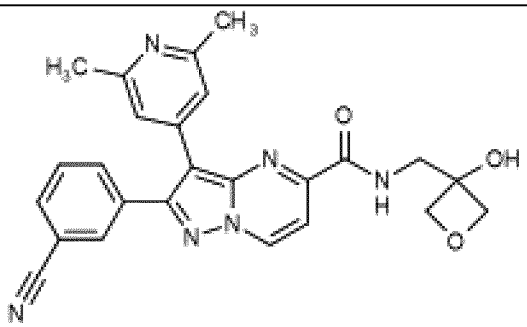
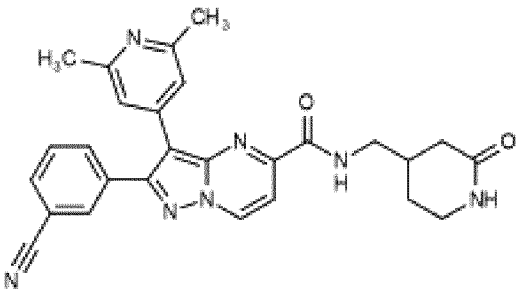
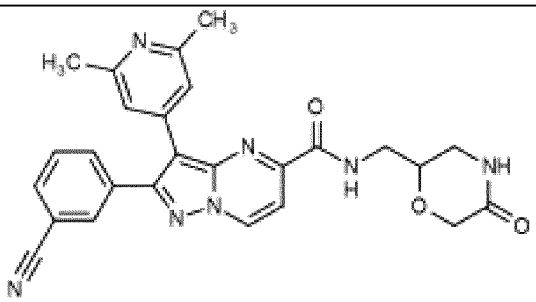
[00881] LC-MS (способ 8B): Rt 4,22 мин.; MS масса/заряд 455,3=[M+H]+

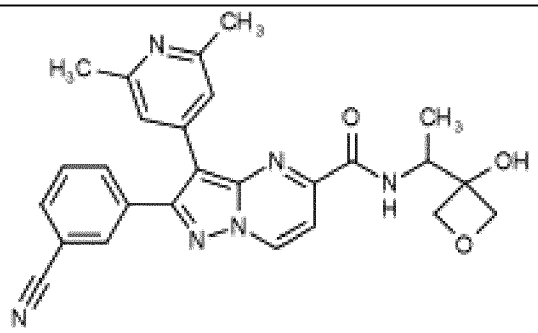
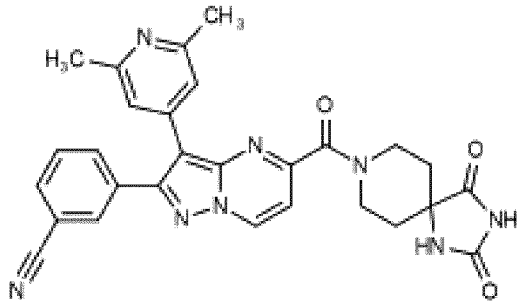
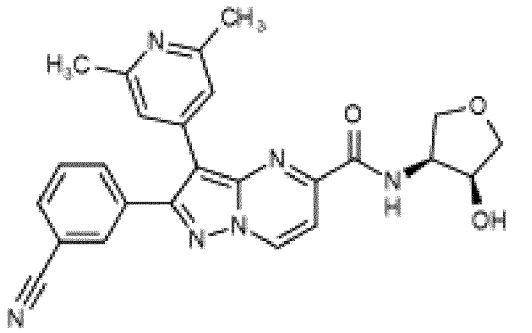
[00882] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9,39 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,25 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (apr t, J=7,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,19 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 2,39 (s, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,18-1,13 (m, 6H).

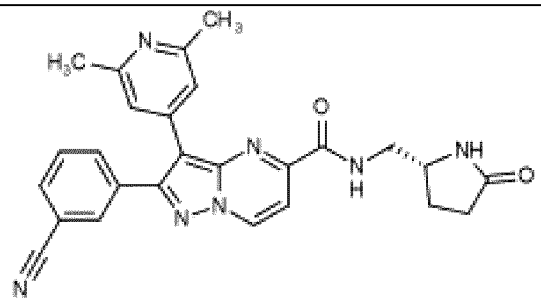
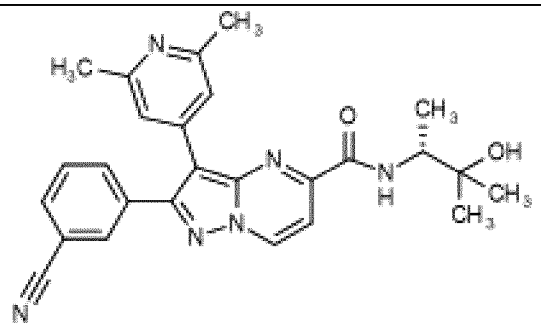
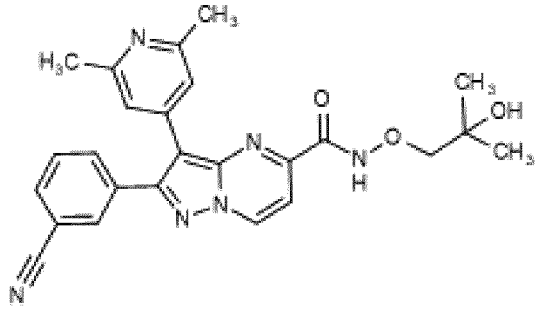
[00883] Соединения следующих приведенных в таблице примеров (таблица Ex92) получали аналогично примеру 92 из гидрохлорида 2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (пример 92, стадия 2a) или 2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (пример 92, стадия 2b) и подходящего амина.

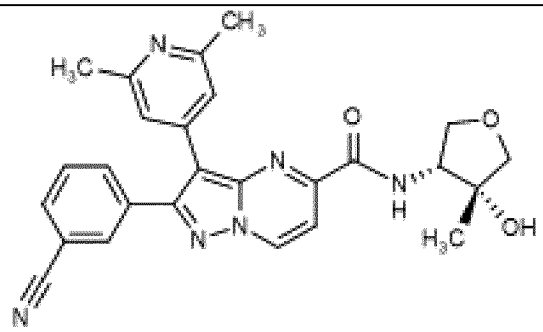
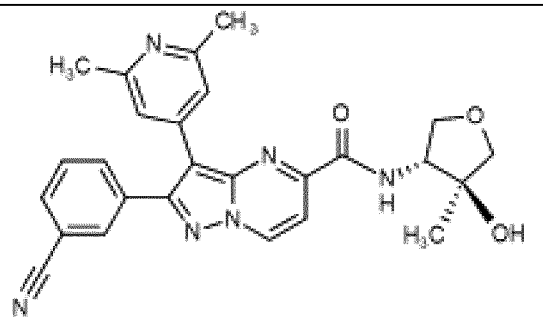
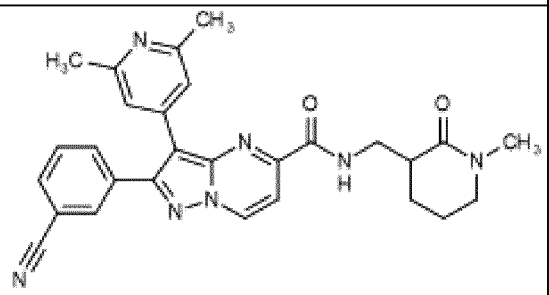
Таблица Ex92

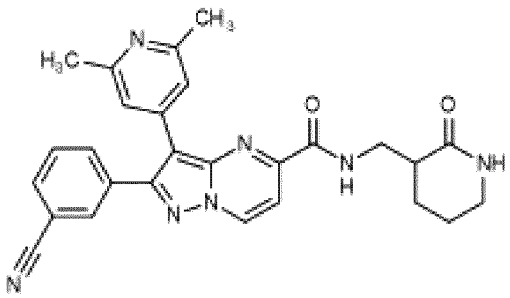
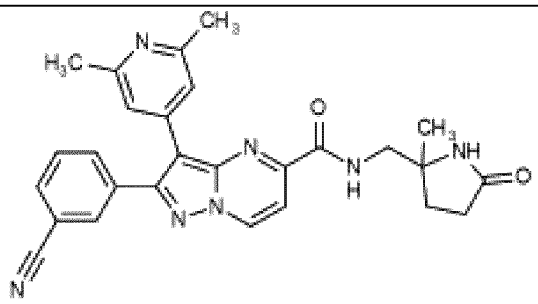
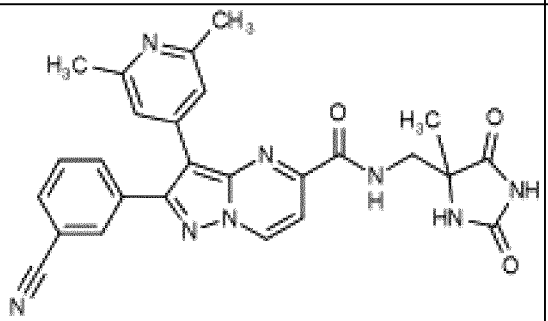
Пр.	**Структура и название**	**Время удерживания, [M+H]+, 1H ЯМР**
92.1	 2-(3-Цианофенил)-N-(2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 7A): Rt 1,41 мин.; MS масса/заряд 457,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,43 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,06 (t, J=1,4 Гц, 1H), 7,99 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,90 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,71 (dt, J=7,9, 4,3 Гц, 2H), 7,22 (s, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,34 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,28 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,41 (s, 6H), 1,10 (s, 3H). Протоны OH не наблюдали
92.2	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-	LC-MS (способ 8B): Rt 3,97 мин.; MS масса/заряд 451,3=[M+H]+ ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,85 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,68 (t, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,62 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 2,41 (s,

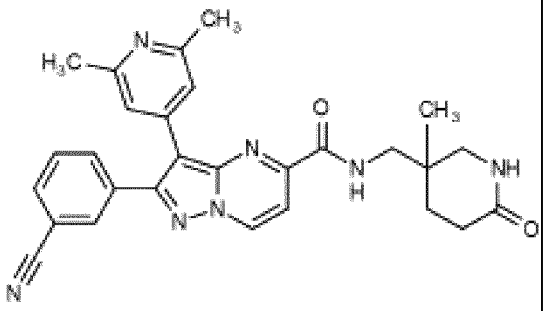
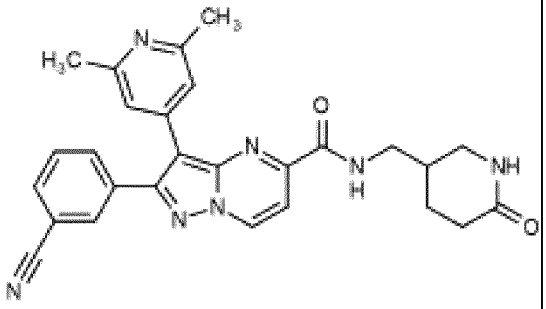
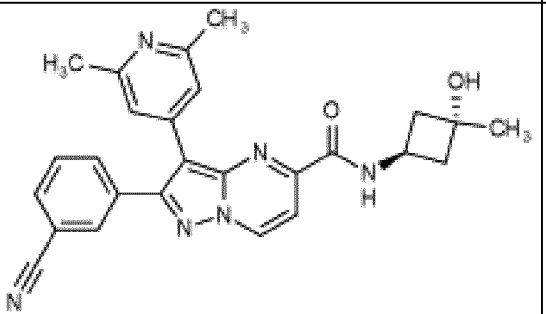
	пиридил)-N-(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	6H), 2,17 (s, 6H).
92.3	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,77 мин.; MS масса/заряд 455,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,61 (t, J= 6,2 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,47 (apr q, J= 6,5 Гц, 4H), 3,68 (d, J= 6,2 Гц, 2H), 2,41 (s, 6H).
92.4	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(2-оксо-4-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,77 мин.; MS масса/заряд 480,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 9,18 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 7,83 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,62 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 2H), 3,44 (d, J= 6,8 Гц, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,10 (dd, J= 17,4, 10,9 Гц, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H). Протоны NH не наблюдали
92.5	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(5-оксоморфолин-2-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,72 мин.; MS масса/заряд 482,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,40 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,70 (t, J= 6,0 Гц, 1H), 8,07-8,01 (m, 2H), 7,98 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,87 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 4,11-4,00 (m, 2H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,26 (dt, J= 12,4, 3,5 Гц, 1H), 3,16 (t, J= 11,2 Гц, 1H),

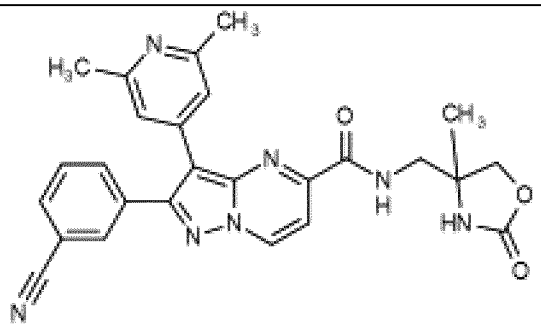
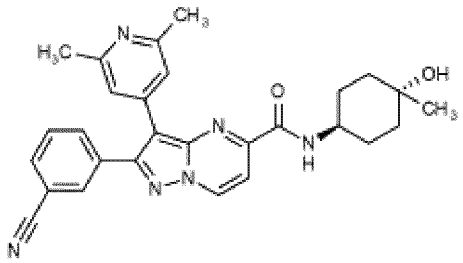
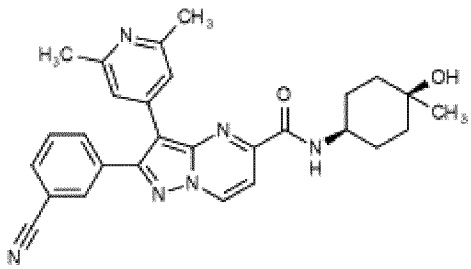
		2,42 (s, 6H).
92.6	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[1-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,97 мин.; MS масса/заряд 469,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,26 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 8,06 (t, J= 1,5 Гц, 1H), 7,99 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,51-4,39 (m, 5H), 2,40 (s, 6H), 1,16 (d, J= 6,6 Гц, 3H).
92.7	 3-[3-(2,6-Диметил-4-пиридил)-5-(2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил	LC-MS (способ 8B): Rt 3,35 мин.; MS масса/заряд 521,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,85 (s, 1H), 9,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,07 (t, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (dt, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,74 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,10 (td, J=12,9, 3,9 Гц, 2H), 1,92 (td, J=12,6, 4,5 Гц, 1H), 1,81-1,71 (m, 2H).
92.8	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,81 мин.; MS масса/заряд 455,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,44 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,60 (d, J= 7,0 Гц, 1H), 8,07 (t, J= 1,6 Гц, 1H), 8,00 (dt, J= 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (dt, J= 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 5,86 (d, J= 4,6 Гц, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,31 (apr p, J= 7,0 Гц, 1H), 4,01 (dd, J= 8,5, 7,0 Гц, 1H), 3,96 (dd, J= 9,7, 4,6 Гц, 1H), 3,66 (dd, J= 9,7, 2,6 Гц, 1H), 3,54 (dd, J= 8,5, 7,0 Гц, 1H), 2,41 (s, 6H).

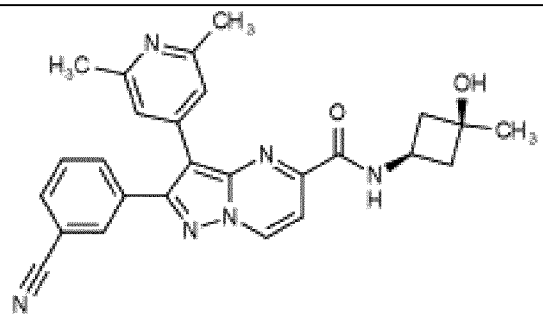
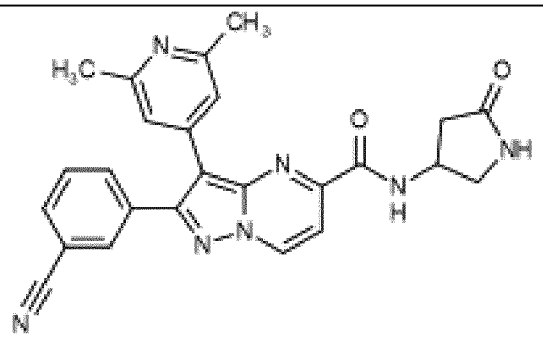
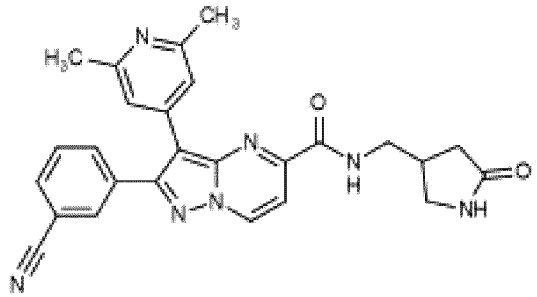
92.9	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[[(2R)-5-оксопирролидин-2-ил]метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,69 мин.; MS масса/заряд 466,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,40 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,75 (t, J= 6,3 Гц, 1H), 8,04 (t, J= 1,6 Гц, 1H), 7,98 (dt, J= 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (dt, J= 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,21 (s, 2H), 3,77 (apr p, J= 5,5 Гц, 1H), 3,47-3,36 (m, 2H), 2,43 (s, 6H), 2,23-2,06 (m, 3H), 1,90-1,83 (m, 1H).
92.10	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,20 мин.; MS масса/заряд 455,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9,42 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,27 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 2,41 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (d, J=7,3 Гц, 3H), 1,16 (s, 3H)
92.11	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид (получено с применением промежуточного соединения ZA)	LC-MS (способ 15B): Rt 4,83 мин.; MS масса/заряд 457,1=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 12,10 (br. s, 1H), 9,38 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 7,19 (s, 2H), 4,79 (br. s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,42 (s, 6H), 1,20 (s, 6H).

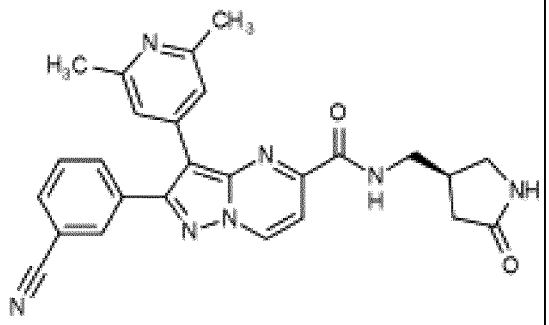
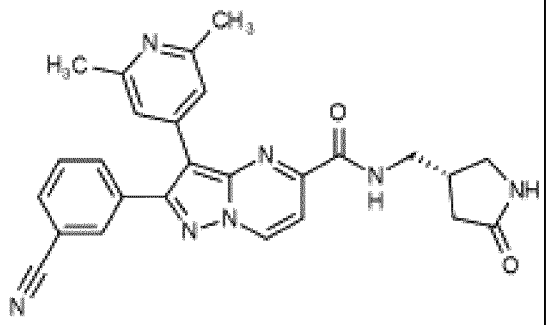
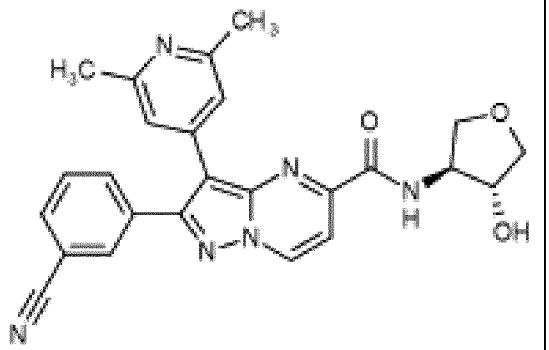
92.12	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[*цис*-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид (получено с применением промежуточного соединения ZB)	LC-MS (способ 8B): Rt 4,08 мин.; MS масса/заряд 469,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 8,47 (d, J= 7,0 Гц, 1H), 8,07 (t, J= 1,8 Гц, 1H), 7,99 (dt, J= 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (dt, J= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,74 (d, J= 9,2 Гц, 1H), 3,71 (d, J= 9,2 Гц, 1H), 3,58 (t, J= 7,1 Гц, 1H), 2,41 (s, 6H), 1,30 (s, 3H).
92.13	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[транс-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид (получено с применением промежуточного соединения ZC)	LC-MS (способ 8B): Rt 3,91 мин.; MS масса/заряд 469,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,47 (d, J= 9,2 Гц, 1H), 8,07 (t, J= 1,5 Гц, 1H), 7,99 (dt, J= 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (dt, J= 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,18 (dd, J= 9,0, 6,2 Гц, 1H), 3,70-3,61 (m, 3H), 2,39 (s, 6H), 1,29 (s, 3H).
92.14	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1-метил-2-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-	LC-MS (способ 8B): Rt 4,23 мин.; MS масса/заряд 494,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,40 (d, J=7,1 Гц, 1H), 9,18 (dd, J=7,9, 3,8 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,71 (t, J=6,7 Гц, 2H), 7,21 (s, 2H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,86 (s, 3H),

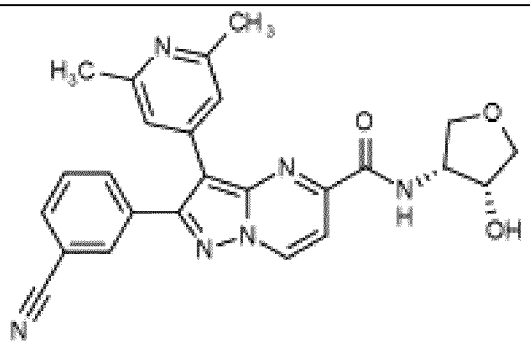
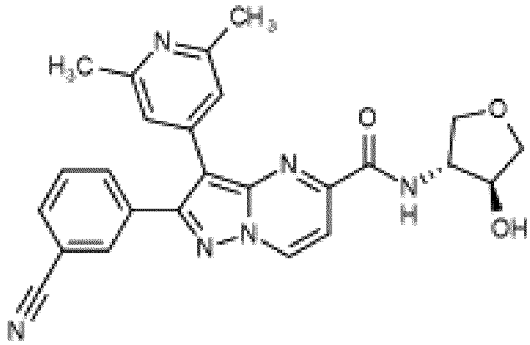
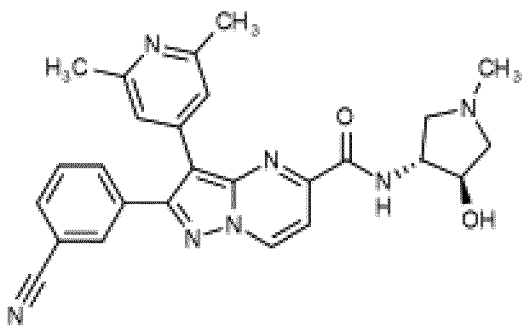
	а]пиримидин-5-карбоксамид	2,44 (s, 6H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 1H).
92.15	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(2-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,99 мин.; MS масса/заряд 480,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,40 (d, J=7,1 Гц, 1H), 9,13 (dd, J=7,8, 4,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (t, J=8,9, 7,4 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 3,61 (dt, J=13,6, 7,0 Гц, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,19-3,08 (m, 3H), 2,43 (s, 6H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H).
92.16	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(2-метил-5-оксо-пирролидин-2-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,85 мин.; MS масса/заряд 480,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,67 (t, J=6,6 Гц, 1H), 8,06 (t, J=1,7 Гц, 1H), 7,99 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,90 (dt, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,68 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,23 (s, 2H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,24 (s, 3H).
92.17	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2,5-диоксо-имидазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,44 мин.; MS масса/заряд 495,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,72 (s, 1H), 9,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,53-8,49 (m, 1H), 8,04 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,98 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (dt, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,7, 7,4 Гц, 2H), 7,18 (s, 2H), 3,78 (dd, J=13,5, 7,7 Гц, 1H), 3,46-3,41 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,33 (s, 3H).

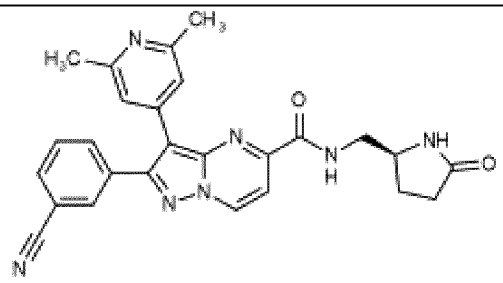
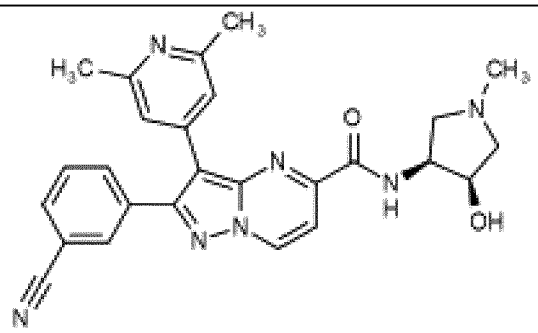
92.18	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3-метил-6-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,90 мин.; MS масса/заряд 494,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 8,69 (t, J= 6,7 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,71 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J= 7,0 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 3,05 (d, J= 12,4 Гц, 1H), 2,89 (d, J= 12,4 Гц, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,68 (dt, J= 14,0, 7,3 Гц, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,02 (s, 3H).
92.19	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(6-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,78 мин.; MS масса/заряд 480,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,39 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,82 (t, J= 6,3 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,92 (t, J= 10,9 Гц, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,27-2,10 (m, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,50 (tt, J= 17,0, 8,6 Гц, 2H).
92.20	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(*транс*-3-гидрокси-3-метил-циклобутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,93 мин.; MS масса/заряд 453,2=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,38 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,78 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,98 (dt, J= 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (dt, J= 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,25 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,49 (q, J= 7,7 Гц, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,34-2,29 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).

92.21	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2-оксо-оксазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,74 мин.; MS масса/заряд 482,2= [M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,76 (t, J= 6,6 Гц, 1H), 8,05 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,98 (dt, J= 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 4,37 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 3,97 (d, J= 8,6 Гц, 1H), 3,47 (d, J= 6,5 Гц, 2H), 2,42 (s, 6H), 1,29 (s, 3H).
92.22	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(*транс*-4-гидрокси-4-метил-циклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,10 мин.; MS масса/заряд 481,2=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,39 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 8,34 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,88 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,87 (dt, J= 8,6, 4,4 Гц, 1H), 2,40 (s, 6H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 4H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,15 (s, 3H).
92.23	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(*цис*-4-гидрокси-4-метил-циклогексил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,25 мин.; MS масса/заряд 481,4=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,38 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,33 (d, J= 8,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,89 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,41 (s, 6H), 1,78 (dt, J= 12,6, 9,9 Гц, 2H), 1,68-1,55 (m, 4H), 1,40 (td, J= 13,2, 3,9 Гц, 2H), 1,12 (s, 3H).

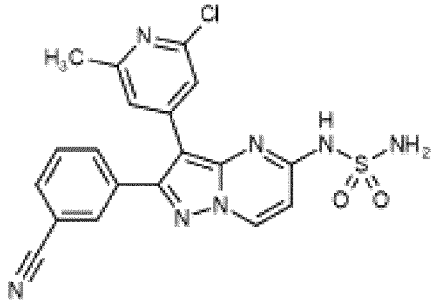
92.24	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(*цис*-3-гидрокси-3-метил-циклобутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 4,00 мин.; MS масса/заряд 453,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,38 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,70 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 8,04 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,16 (dd, J= 11,1, 8,2 Гц, 2H), 1,27 (s, 3H).
92.25	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(5-оксопирролидин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,68 мин.; MS масса/заряд 452,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,40 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 9,00 (d, J= 7,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,88 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,65 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,23 (s, 2H), 4,66 (h, J= 7,0 Гц, 1H), 3,61 (br d, J= 9,8 Гц, 1H), 3,25 (dd, J= 9,9, 5,3 Гц, 1H), 2,41 (s, 6H), 2,40-2,35 (m, 2H).
92.26	 N-[2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-(5-оксопирролидин-3-ил)ацетамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,72 мин.; MS масса/заряд 466,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) δ 9,17 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,62 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 3,53 (q, J=5,7, 3,3 Гц, 3H), 3,24 (dd, J=10,2, 5,4 Гц, 1H), 2,86 (p, J=7,2 Гц, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,47 (d, J=9,0 Гц, 1H), 2,21 (dd, J=17,0, 6,3 Гц, 1H). 2 протона NH не наблюдали

92.27	 N-[2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]ацетамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,70 мин.; MS масса/заряд 466,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 9,18 (d, J= 7,3 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,83 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,63 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,27 (s, 2H), 3,57-3,50 (m, 3H), 3,24 (dd, J= 10,1, 5,4 Гц, 1H), 2,86 (p, J= 7,1 Гц, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,21 (dd, J= 17,0, 6,5 Гц, 1H). 2 протона NH не наблюдали
92.28	 N-[2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметилпиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2-[(3S)-5-оксопирролидин-3-ил]ацетамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,71 мин.; MS масса/заряд 466,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 9,16 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,62 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (s, 2H), 3,56-3,50 (m, 3H), 3,24 (dd, J=10,1, 5,4 Гц, 1H), 2,85 (dq, J=14,3, 7,2 Гц, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,47 (d, J=8,8 Гц, 1H), 2,21 (dd, J=17,1, 6,5 Гц, 1H). 2 протона NH не наблюдали
92.29	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,88 мин.; MS масса/заряд 455,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,41 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,59 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 8,06 (d, J= 1,9 Гц, 1H), 7,99 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,71 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 7,25 (s, 2H), 5,41 (d, J= 4,1 Гц, 1H), 4,31 (d, J= 5,1 Гц, 1H), 4,24 (t, J= 5,4 Гц, 1H), 4,02 (dd, J= 9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,96 (dd, J= 9,5, 4,8 Гц, 1H), 3,71 (dd, J= 9,1, 3,4 Гц, 1H), 3,58 (dd, J= 9,4, 2,5 Гц, 1H), 2,41 (s, 6H).

92.30	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,80 мин.; MS масса/заряд 455,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,60 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,91 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,19 (s, 2H), 5,85 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,31 (p, J=7,0 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=8,6, 7,0 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=9,6, 4,8 Гц, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 2,40 (s, 6H).
92.31	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,81 мин.; MS масса/заряд 455,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,40 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 8,58 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 8,05 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,98 (dt, J= 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (dt, J= 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,65 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 5,41 (d, J= 4,1 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,24 (q, J= 5,2 Гц, 1H), 4,02 (dd, J= 9,1, 5,5 Гц, 1H), 3,95 (dd, J= 9,5, 4,8 Гц, 1H), 3,70 (dd, J= 9,1, 3,3 Гц, 1H), 3,57 (dd, J= 9,4, 2,4 Гц, 1H), 2,41 (s, 6H).
92.32	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,99 мин.; MS масса/заряд 468,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, MeOD-d4) δ 9,19 (dd, J=7,4, 2,9 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,87 (dd, J=22,9, 7,9 Гц, 2H), 7,77 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,30 (s, 2H), 4,35-4,25 (m, 2H), 3,14 (dd, J=10,3, 6,5 Гц, 1H), 2,98 (dd, J=10,2, 6,8 Гц, 1H), 2,68 (dd, J=10,2, 4,5 Гц, 1H), 2,51 (s, 6H), 2,43 (dd, J=10,3, 4,8 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H). Способные к обмену протоны не

		наблюдали
92.33	 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[[(2S)-5-оксопирролидин-2-ил]метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,89 мин.; MS масса/заряд 466,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,39 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,74 (t, J= 6,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,73 (d, J= 16,4 Гц, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,45-3,35 (m, 3H), 2,42 (s, 6H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,84 (s, 1H).
92.34	 Рац-2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид	LC-MS (способ 8B): Rt 3,97 мин.; MS масса/заряд 468,3=[M+H]+ 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,72 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,3 Гц, 2H), 7,19 (s, 2H), 5,66 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,32 (q, J=5,8, 5,3 Гц, 1H), 4,19 (q, J=6,8 Гц, 1H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

Пример 93. 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-5-(сульфамоиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин



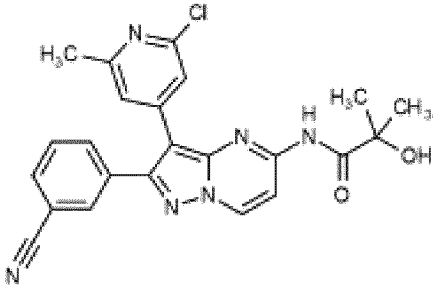
[00884] Суспензию NaH (60 вес. %, 10 мг, 0,24 ммоль) добавляли в раствор сульфамида (23 мг, 0,24 ммоль) в THF (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин. добавляли раствор 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) (70 мг, 0,18 ммоль) в NMP (1 мл) и суспензию нагревали при 80°C в течение 3 дней.

Полученную смесь разделяли между слоем смеси 3:1 хлороформа и MeOH (40 мл) и водой (40 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали смесью 3:1 хлороформа и MeOH (2×40 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали *in vacuo* и очистка посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 5-20% MeCN в воде (+0,1 вес. % NH_4OH) с последующей препаративной HPLC с элюированием градиентом 40-45% MeCN в воде (+0,1 вес. % муравьиная кислота) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[00885] LC-MS (способ 8A): Rt 4,22 мин.; MS масса/заряд 440,1/442,1=[M+H]+

[00886] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,40 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,71 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (br s, 2H), 6,77 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).

Пример 94. N-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2-гидрокси-2-метилпропанамид

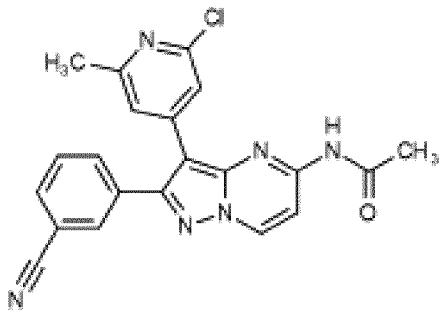


[00887] Суспензию 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) (60 мг, 0,16 ммоль), 2-гидрокси-2-метилпропанамида (18 мг, 0,17 ммоль), Xantphos (9 мг, 0,02 ммоль) и карбоната цезия (57 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) дегазировали с помощью N_2 перед добавлением ацетата палладия (2 мг, 0,01 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разделяли между EtOAc (3 мл) и водой (3 мл). Органический слой разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×3 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали *in vacuo* и очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-3% MeOH в DCM (проводили дважды) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

[00888] LC-MS (способ 8B): Rt 4,53 мин.; MS масса/заряд 447,2/449,2=[M+H]+

[00889] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,99 (s, 1H), 9,23 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,85 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (s, 6H).

Пример 94.1. N-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]ацетамид

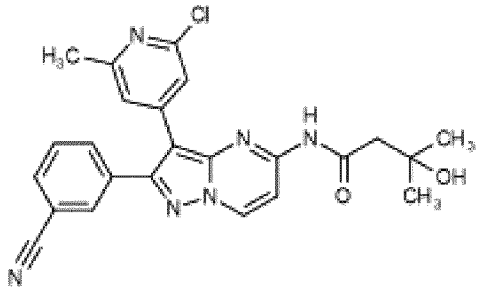


[00890] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) и 3-гидрокси-3-метилбутанамида аналогично примеру 94. (Реакцию проводили при 110°C в течение ночи.)

[00891] LC-MS (способ 8B): Rt 4,36 мин.; MS масса/заряд 403,2=[M+H]+

[00892] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (s, 1H), 9,15 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 8,01 (t, J= 1,6 Гц, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,83 (dt, J= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Пример 94.2. N-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3-гидрокси-3-метилбутанамид

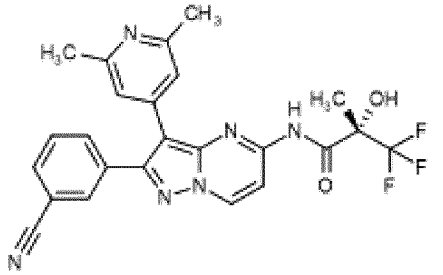


[00893] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение C) и 3-гидрокси-3-метилбутанамида аналогично примеру 94. (Реакцию проводили при 80°C в течение 1 ч.)

[00894] LC-MS (способ 8B): Rt 4,45 мин.; MS масса/заряд 461,2=[M+H]+

[00895] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,83 (s, 1H), 9,16 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,97 (dt, J= 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,83 (dt, J= 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,26 (s, 6H).

Пример 94.3. (2S)-N-[2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамид

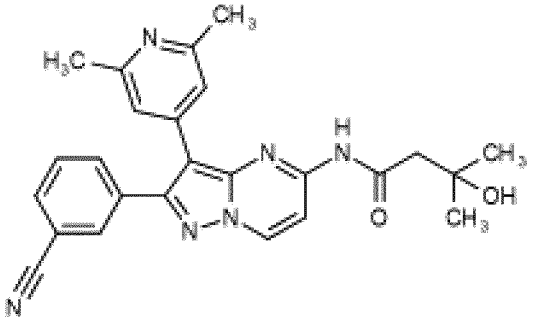


[00896] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-хлор-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение CA) и (2S)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамида (промежуточное соединение ZF) аналогично примеру 94.

[00897] LC-MS-2 (способ 8B): Rt 3,59 мин.; MS масса/заряд 481,1=[M+H]+

[00898] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 10,16 (br s, 1H), 9,23 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 7,98 (br t, J= 1,6 Гц, 1H), 7,94 (br dt, J= 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,67 (apr t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 2,39 (s, 6H), 1,64 (s, 3H).

Пример 94.4. N-[2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-3-гидрокси-3-метилбутанамид

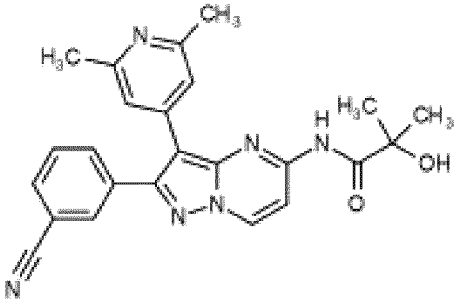


[00899] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-хлор-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение CA) и 3-гидрокси-3-метилбутанамида аналогично примеру 94.

[00900] LC-MS (способ 8B): Rt 4,15 мин.; MS масса/заряд 441,3=[M+H]+

[00901] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 10,82 (s, 1H), 9,20 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,99 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,87 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 7,72 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,15 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 2,65 (s, 2H), 2,45 (s, 6H), 1,31 (s, 6H).

Пример 94.5. N-[2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2-гидрокси-2-метилпропанамид

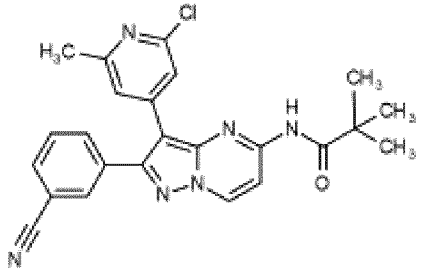


[00902] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-хлор-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение CA) и 2-гидрокси-2-метилпропанамида аналогично примеру 94.

[00903] LC-MS (способ 8B): Rt 4,18 мин.; MS масса/заряд 427,3=[M+H]+

[00904] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9,87 (s, 1H), 9,21 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,82 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,67 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 2,39 (s, 6H), 1,41 (s, 6H).

Пример 95. N-[3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2,2-диметилпропанамид

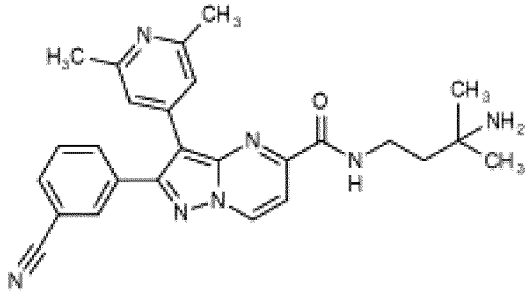


[00905] Пивалоилхлорид (0,03 мл, 0,21 ммоль) добавляли в суспензию триэтиламина (0,03 мл, 0,21 ммоль) и 3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение F) (50 мг, 0,14 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C. Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 3 дней. Добавляли дополнительное количество триэтиламина (0,03 мл, 0,21 ммоль) и пивалоилхлорида (0,03 мл, 0,21 ммоль) и смесь нагревали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между EtOAc (3 мл) и водой (3 мл). Органический слой разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×3 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали *in vacuo*. Полученную смесь добавляли по каплям в перемешиваемую воду (20 мл) и осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (2×5 мл). Твердое вещество растворяли в ацетоне (20 мл) и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-3% MeOH в DCM с последующим растиранием с помощью MeOH (2 мл) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества.

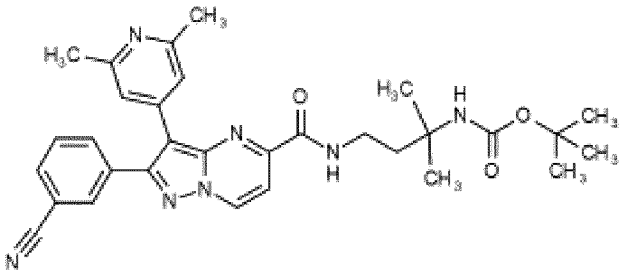
[00906] LC-MS (способ 8B): Rt 5,15 мин.; MS масса/заряд 445,2/447,2=[M+H]+

[00907] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 9,15 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,96 (dt, *J*=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,82 (dt, *J*=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Пример 96. N-(3-Амино-3-метилбутил)-2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид



[00908] Стадия 1. *трет*-Бутил-N-[3-[[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-1,1- диметилпропил]карбамат



[00909] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (пример 92, стадия 2b) и *трет*-бутил-N-(3-амино-1,1- диметилпропил)карбамата аналогично примеру 6.

[00910] LC-MS (способ 2A): Rt 1,06 мин.; MS масса/заряд 554,3=[M+H]+

[00911] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,60 (t, *J*=5,7 Гц, 1H), 8,02 (t, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,97 (dt, *J*=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,86 (dt, *J*=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,66 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,38-3,32 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 1,89 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,23 (s, 6H).

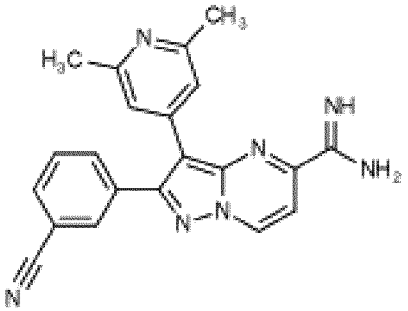
[00912] Стадия 2. N-(3-Амино-3-метилбутил)-2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

[00913] Указанное в заголовке соединение получали из *трет*-бутил N-[3-[[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]амино]-1,1- диметилпропил]карбамата (стадия 1) и 4 M HCl в 1,4-диоксане аналогично примеру 4, стадия 2.

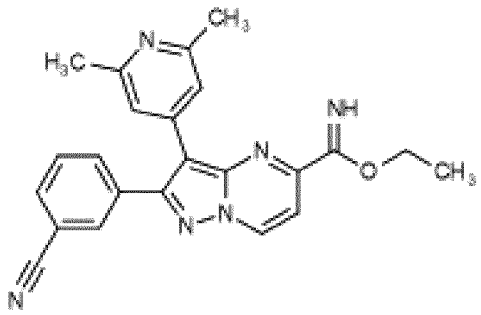
[00914] LC-MS (способ 7B): Rt 2,90 мин.; MS масса/заряд 454,4=[M+H]+

[00915] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,37 (d, J=7,2 Гц, 1H), 9,28 (t, J=5,0 Гц, 1H), 8,01 (t, J=1,5 Гц, 1H), 7,97 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,85 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,16 (s, 2H), 3,44 (q, J=6,7 Гц, 2H), 2,41 (s, 6H), 1,61 (t, J=7,0 Гц, 2H), 1,12 (s, 6H). Протоны NH_2 не наблюдали

Пример 97. 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамидин



[00916] Стадия 1. Этил-2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксимидат



[00917] Триэтилоксония тетрафторборат (1031,46 мг, 5,43 ммоль) добавляли в смесь 2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида (пример 5.8) (100 мг, 0,27 ммоль) в DCM (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч. Добавляли дополнительное количество триэтилоксония тетрафторбората (256 мг, 1,36 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 24 ч. Полученную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали с помощью нас. водн. раствора $NaHCO_3$ (50 мл). Слои разделяли и водный дополнительно экстрагировали с помощью DCM (2×20 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00918] LC-MS (способ 3,5B): Rt 2,02 мин.; MS масса/заряд 397,5=[M+H]+

[00919] Стадия 2. 2-(3-Цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамидин

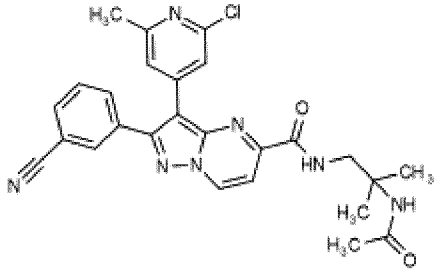
[00920]

[00921] Смесь этил-2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксимидата (стадия 1) (85 мг, 0,21 ммоль) и 7 M NH_3 в MeOH (0,61 мл, 4,29 ммоль) в MeOH (0,5 мл) нагревали в герметичном сосуде до 45°C в течение ночи. Полученную смесь очищали посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 20-40% MeCN в воде с модификатором 0,1% гидроксидом аммония с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00922] LC-MS (способ 8B): Rt 3,77/3,85 мин.; MS масса/заряд 368,2/369,2=[M+H]+

[00923] 1H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 9,17 (d, J= 7,2 Гц, 0,3H), 9,13 (d, J= 7,3 Гц, 0,7H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,63 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 2,50 (s, 1,8 H), 2,49 (s, 4,2 H). Протоны NH и NH_2 не наблюдали

Пример 98. N-(2-Ацетамидо-2-метилпропил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

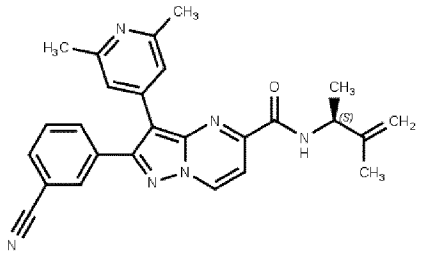


[00924] Смесь N-(2-амино-2-метилпропил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида (пример 6,1) (25 мг, 0,05 ммоль), ангидрида уксусной кислоты (26 мкл, 0,27 ммоль) и пиридина (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали с помощью 10% водного раствора сульфата меди (3×15 мл). Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-2,5% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00925] LC-MS (способ 8B): Rt 4,40 мин.; MS масса/заряд 502,2/504,2=[M+H]+

[00926] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 9,17 (t, J= 6,1 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (dt, J= 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,90 (dt, J= 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,57 (d, J= 6,1 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).

Пример 99. 2-(3-Цианофенил)-N-[(1S)-1,2-диметилаллил]-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

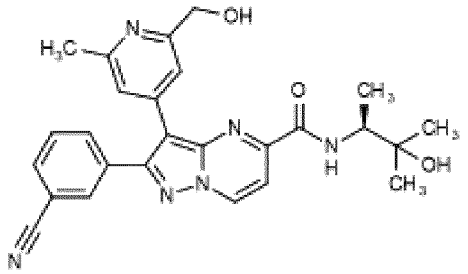


[00927] В охлажденный (-10°C) раствор 2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида (пример 92) (50 мг, 0,11 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,09 мл, 1,1 ммоль) и триэтиламин (0,23 мл, 1,65 ммоль) и смеси обеспечивали нагревание до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-10% MeOH в DCM. Дополнительная очистка посредством C18 хроматографии с обращенной фазой с элюированием градиентом 10-60% MeCN в воде, 0,1% NH_4OH обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

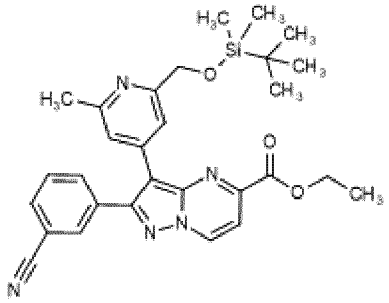
[00928] LC-MS (способ 8B): Rt 4,78 мин.; MS масса/заряд 437,3=[M+H]+

[00929] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,40 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,56 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,71 (t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,63 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,53 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 2,39 (s, 6H), 1,80 (s, 3H), 1,32 (d, J= 6,9 Гц, 3H).

Пример 100. 2-(3-Цианофенил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2- диметилпропил]-3-[2-(гидроксиметил)-6-метил-4-пиридил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



[00930] Стадия 1. Этил-3-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-метил-4-пиридил]-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат

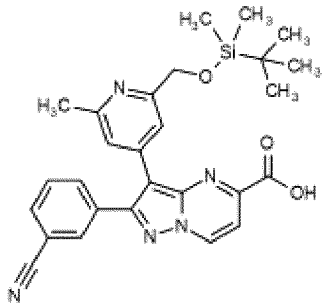


[00931] бис(Три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (25 мг, 0,05 ммоль) добавляли в дегазированную смесь этил-3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение A5) (180 мг, 0,48 ммоль), 2-[[[(1,1-диметилэтил)диметилсилил]окси]метил]-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (промежуточное соединение ZD) (407 мг, 0,73 ммоль) и $NaHCO_3$ (122 мг, 1,45 ммоль) в воде (0,8 мл) и 1,4-диоксане (4 мл). Колбу вакуумировали и заполняли с помощью N_2 (три цикла) и затем перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение полученной смеси до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и воды (10 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2 X 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением коричневого масла. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-3% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[00932] LC-MS (способ 3B): Rt 2,39 мин.; MS масса/заряд 528,3=[M+H]+ (92% при 254 нм)

[00933] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9,43 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,01 (t, J= 1,7 Гц, 1H), 7,97 (dt, J= 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (dt, J= 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (dd, J= 7,5, 5,2 Гц, 2H), 7,47 (d, J= 1,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J= 1,4 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,42 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,38 (t, J= 7,1 Гц, 3H), 0,77 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

[00934] Стадия 2. 3-[2-[[трет-Бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-метил-4-пиридил]-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновая кислота

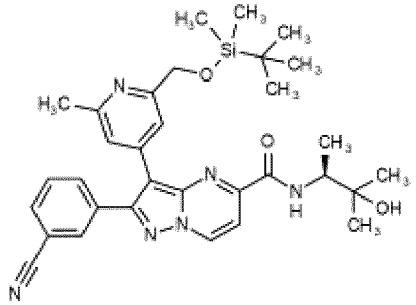


[00935] Указанное в заголовке соединение получали из этил-3-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-метил-4-пиридил]-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилата (стадия 1) и водного раствора LiOH аналогично примеру 17, стадия 2.

[00936] LC-MS (способ 3A): Rt 1,89 мин.; MS масса/заряд 500,3=[M+H]+

[00937] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9,37 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J= 1,8 Гц, 1H), 7,95 (dt, J= 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,44 (d, J= 1,5 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), -0,01 (s, 6H). Протон карбоновой кислоты не наблюдали.

[00938] Стадия 3. 3-[2-[[трет-Бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-метил-4-пиридил]-2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид



[00939] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-метил-4-пиридил]-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновой кислоты (стадия 2) и гидрохлорида (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола аналогично примеру 6.

[00940] LC-MS (способ 3B): Rt 2,26 мин.; MS масса/заряд 585,3=[M+H]+

[00941] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9,47 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,32 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 8,08 (t, J= 1,8 Гц, 1H), 8,03 (dt, J= 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,96 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J= 1,5 Гц, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,92 (dq, J= 8,9, 6,6 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,26-1,19 (m, 9H), 0,77 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

[00942] Стадия 4. 2-(3-Цианофенил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-3-[2-(гидроксиметил)-6-метил-4-пиридил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид

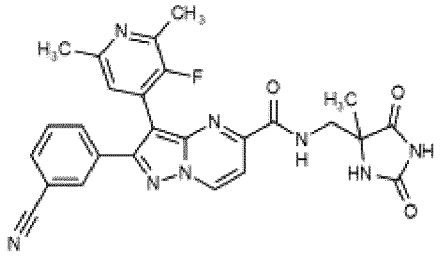
[00943] 1 M TBAF в THF (0,34 мл, 0,34 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-метил-4-пиридил]-2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида (стадия 3) (105 мг, 0,17 ммоль) в THF (2 мл) и перемешивали при комнатной

температуре в течение 20 мин. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и воды (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением желтого масла. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-4% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

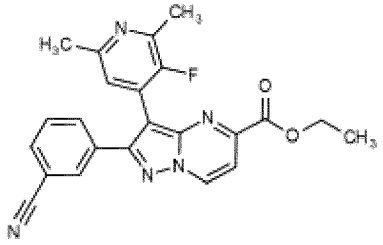
[00944] LC-MS (способ 8B): Rt 3,87 мин.; MS масса/заряд 471,3=[M+H]+

[00945] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9,43 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 8,25 (d, J= 9,1 Гц, 1H), 8,07 (t, J= 1,7 Гц, 1H), 7,99 (dt, J= 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,93 (dt, J= 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,72 (t, J= 7,2 Гц, 2H), 7,45 (d, J= 1,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J= 1,5 Гц, 1H), 5,20 (t, J= 5,7 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,49 (d, J= 5,7 Гц, 2H), 3,88 (dq, J= 9,1, 6,7 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,21-1,14 (m, 9H).

Пример 101. 2-(3-Цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2,5-диоксо-имидазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



[00946] Стадия 1. Этил-2-(3-цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат

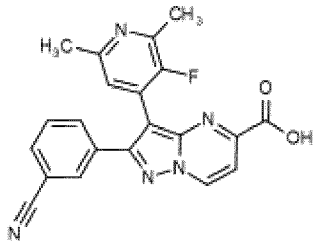


[00947] Указанное в заголовке соединение получали из этил-3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение A5) и 3-фтор-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (промежуточное соединение ZE) аналогично примеру 100, стадия 1.

[00948] LC-MS (способ 5B): Rt 3,24 мин.; MS масса/заряд 416,3=[M+H]+

[00949] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,46 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,83 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,67 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 4,40 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 2,45-2,32 (m, 6H), 1,35 (t, J= 7,1 Гц, 3H).

[00950] Стадия 2. 2-(3-Цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновая кислота



[00951] Указанное в заголовке соединение получали из этил-2-(3-цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (стадия 1) и водного раствора LiOH аналогично примеру 17, стадия 2.

[00952] LC-MS (способ 5B): Rt 1,60 мин.; MS масса/заряд 388,3=[M+H]+

[00953] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,82 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 7,67 (t, J= 8,1 Гц, 2H), 7,32 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 2,44-2,31 (m, 6H). Протон карбоновой кислоты не наблюдали.

[00954] Стадия 3. 2-(3-Цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2,5-диоксо-имидазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

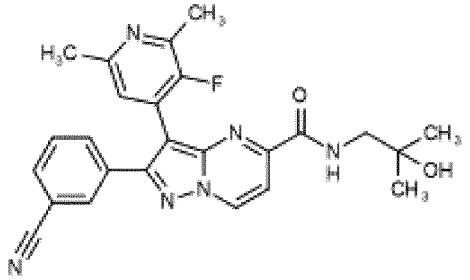
[00955]

[00956] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(3-цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (стадия 2) и гидрохлорида 5-(аминометил)-5-метил-имидазолидин-2,4-диона аналогично примеру 6.

[00957] LC-MS (способ 8B): Rt 2,64 мин.; MS масса/заряд 513,3=[M+H]+

[00958] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,71 (s, 1H), 9,45 (d, J=7,1 Гц, 1H), 8,45 (dd, J=7,7, 5,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,85 (dt, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,75 (dd, J=13,5, 7,7 Гц, 1H), 3,41 (dd, J=13,5, 5,2 Гц, 1H), 2,42-2,33 (m, 3H), 1,30 (s, 3H). 1 x CH_3 под пиком растворителя

Пример 101.1-2-(3-Цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

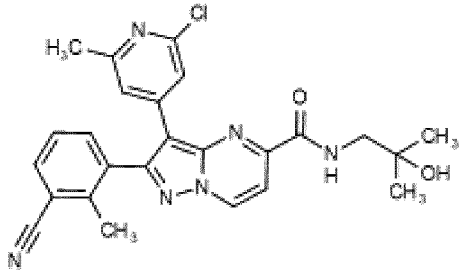


[00959] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(3-цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (пример 101, стадия 2) и 1-амино-2-метилпропан-2-ола аналогично примеру 6.

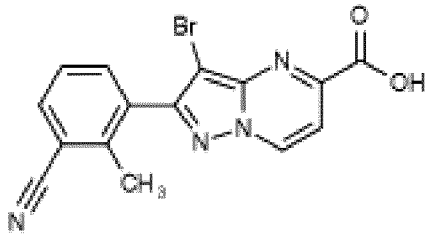
[00960] LC-MS (способ 8B): Rt 3,54 мин.; MS масса/заряд 457,4=[M-H]-

[00961] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,46 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,31 (t, J= 6,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,88 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,73 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J= 4,8 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,29 (d, J= 6,0 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 3H), 1,14 (s, 6H).

Пример 102. 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-циано-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



[00962] Стадия 1. 3-Бром-2-(3-циано-2-метилфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновая кислота

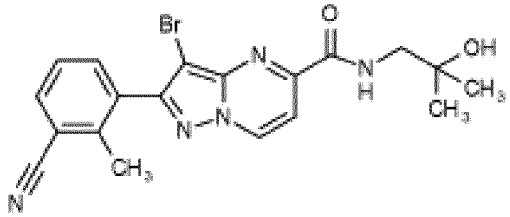


[00963] Указанное в заголовке соединение получали из этил-3-бром-2-(3-циано-2-метилфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение AB) и гидроксида лития аналогично промежуточному соединению B1.

[00964] LC-MS (способ 5B): Rt 1,46 мин.; MS масса/заряд 357,1/359,1=[M+H]+ (100% при 254 нм)

[00965] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 14,02 (s, 1H), 9,36 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,64 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,58 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H).

[00966] Стадия 2. 3-Бром-2-(3-циано-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



[00967] В смесь 3-бром-2-(3-циано-2-метилфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (стадия 1) (335 мг, 0,94 ммоль) и 1-амино-2-метилпропан-2-ола (125 мг, 1,41 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли DIPEA (1,14 мл, 6,57 ммоль) с последующим добавлением по каплям T3P® (50% в DMF) (1,32 мл, 1,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли в этилацетате (60 мл) и воде (60 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Объединенные органические слои промывали 50% солевым раствором (3×60 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-2% MeOH в DCM обеспечивала получение липкого масла. Масло растворяли в этилацетате (60

мл) и промывали с помощью 50% солевого раствора (3×60 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

[00968] LC-MS (способ 5B): Rt 2,42 мин.; MS масса/заряд 428,0/430,0=[M+H]+ (99% при 254 нм)

[00969] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,38 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,43 (t, J=6,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,59 (t, J=7,7 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,35 (d, J=6,2 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,15 (s, 6H).

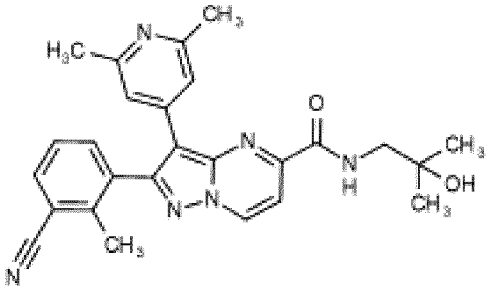
[00970] Стадия 3. 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-циано-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

[00971] Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-2-(3-циано-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида (стадия 2) и 2-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина аналогично примеру 12.

[00972] LC-MS (способ 8B): Rt 4,37 мин.; MS масса/заряд 475,2=[M+H]+

[00973] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,46 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 8,50 (t, J= 6,0 Гц, 1H), 8,03 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,72 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,34 (d, J= 6,0 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,19 (s, 6H).

Пример 103. 2-(3-Циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

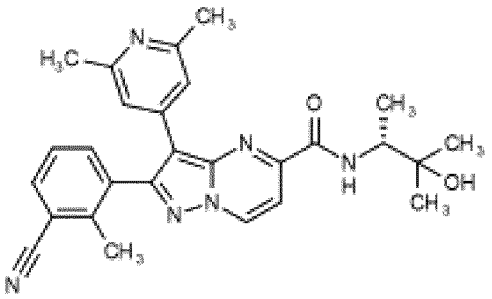


[00974] Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-2-(3-циано-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида (пример 102, стадия 2) и 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина аналогично примеру 102, стадия 3.

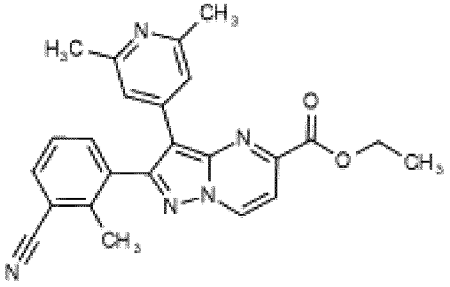
[00975] LC-MS (способ 8B): Rt 4,06 мин.; MS масса/заряд 455,3=[M+H]+

[00976] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 8,46 (t, J= 6,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,56 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 3,34 (d, J= 6,0 Гц, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,18 (s, 6H).

Пример 104. 2-(3-Циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2- диметилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



[00977] Стадия 1. Этил-2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат

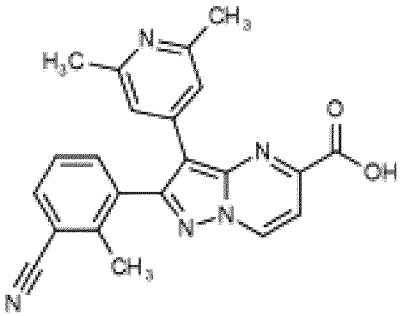


[00978] Указанное в заголовке соединение получали из этил-3-бром-2-(3-циано-2-метилфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение AB) и 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина аналогично примеру 92, стадия 1.

[00979] LC-MS (способ 5B): Rt 3,12 мин.; MS масса/заряд 412,2=[M+H]+

[00980] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J= 7,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,55 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 7,12 (s, 2H), 4,44 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (t, J= 7,1 Гц, 3H).

[00981] Стадия 2. 2-(3-Циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновая кислота



[00982] Указанное в заголовке соединение получали из этил-2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (стадия 1) и гидроксида лития аналогично промежуточному соединению B1.

[00983] LC-MS (способ 5B): Rt 1,20 мин.; MS масса/заряд 384,0=[M+H]+

[00984] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,54 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 8,06 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J= 7,1 Гц, 1H), 7,71 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,68-7,54 (m, 3H), 2,56 (s, 6H), 2,32 (s, 3H). Протон карбоновой кислоты не наблюдали.

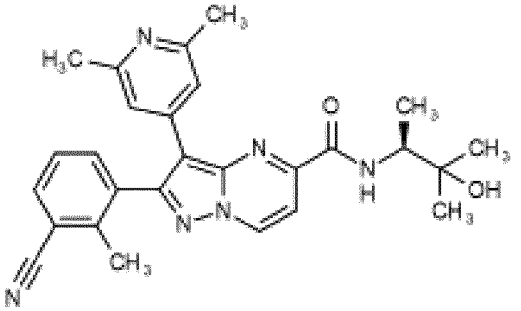
[00985] Стадия 3. 2-(3-Циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2- диметилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

[00986] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (стадия 2) и (3R)-3-амино-2-метилбутан-2-ола аналогично примеру 102, стадия 2.

[00987] LC-MS (способ 8B): Rt 4,25 мин.; MS масса/заряд 469,3=[M+H]+

[00988] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,43 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,36 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,58 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,25-1,15 (m, 9H).

Пример 104.1. 2-(3-Циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

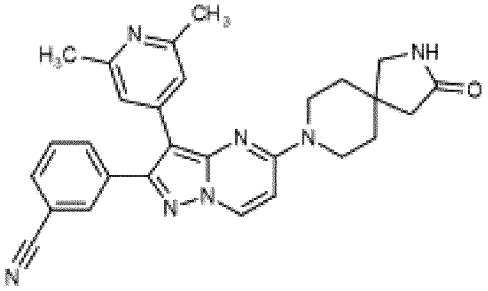


[00989] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (пример 104, стадия 2) и (3S)-3-амино-2-метилбутан-2-ола гидрохлорида аналогично примеру 102, стадия 2.

[00990] LC-MS (способ 8B): Rt 4,30 мин.; MS масса/заряд 469,3=[M+H]+

[00991] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,42 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,35 (d, J= 9,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,57 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,34-1,08 (m, 9H).

Пример 105. 3-[3-(2,6-Диметил-4-пиридил)-5-(3-оксо-2,8-диазаспиро[4,5]декан-8-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

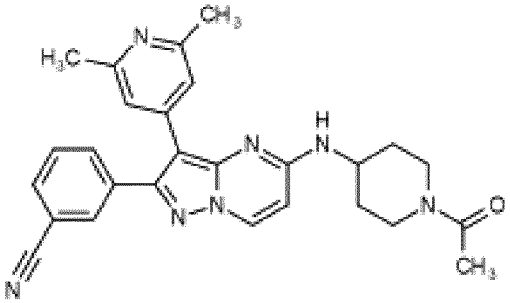


[00992] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-хлор-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение CA) и 2,8-диазаспиро[4.5]декан-3-она гидрохлорида аналогично примеру 2.

[00993] LC-MS (способ 8B): Rt 4,02 мин.; MS масса/заряд 478,4=[M+H]+

[00994] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,74 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,81 (dt, J= 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,94 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,16 (s, 2H), 1,68-1,59 (m, 4H).

Пример 105.1. 3-[5-[(1-Ацетил-4-пиперидил)амино]-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

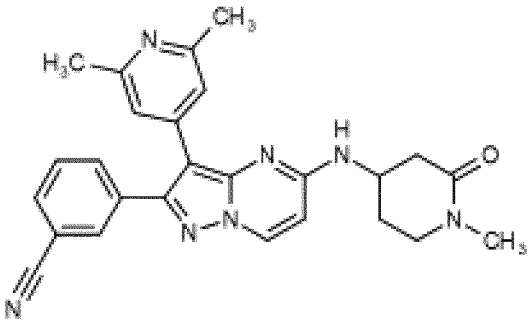


[00995] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-хлор-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение CA) и 1-(4-амино-1-пиперидил)этанона аналогично примеру 2.

[00996] LC-MS (способ 8B): Rt 4,08 мин.; MS масса/заряд 466,4=[M+H]+

[00997] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,60 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,67 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,41 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 4,34 (d, J= 13,4 Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,87 (d, J= 13,7 Гц, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,80 (t, J= 12,2 Гц, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,11 (t, J= 15,1 Гц, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,39-1,28 (m, 1H).

Пример 105.2. 3-[3-(2,6-Диметил-4-пиридил)-5-[(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



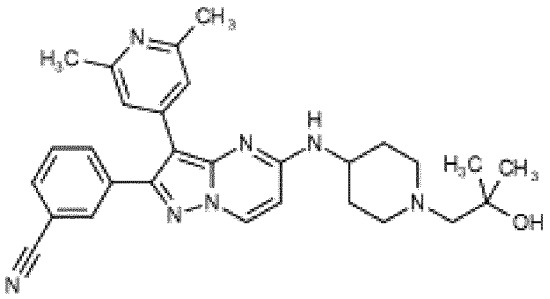
[00998]

[00999] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-хлор-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение CA) и 4-амино-1-метилпиперидин-2-она аналогично примеру 2.

[001000] LC-MS (способ 8b): Rt 3,93 мин.; MS масса/заряд 452,3=[M+H]+

[001001] 1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,36 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (t, J= 8,0 Гц, 2H), 7,60 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,40 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,94 (dd, J= 17,3, 5,4 Гц, 1H), 2,47 (dd, J= 17,3, 8,4 Гц, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H). Протон NH не наблюдали.

Пример 105.3. 3-[3-(2,6-Диметил-4-пиридил)-5-[[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



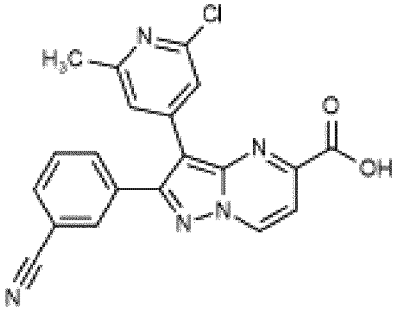
[001002] Указанное в заголовке соединение получали из 3-[5-хлор-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила (промежуточное соединение CA) и дигидрохлорида 1-(4-амино-1-пиперидил)-2-метилпропан-2-ола аналогично примеру 2.

[001003] LC-MS-1 (способ 8B): Rt 4,58 мин.; MS масса/заряд 496,3=[M+H]+

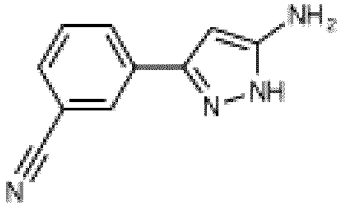
[001004] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,82 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,66 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,39 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 2,99 (apr d, J=11,4 Гц, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,28-2,18 (m, 4H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,09 (s, 6H).

Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение A. 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновая кислота



Промежуточное соединение A1. 3-(5-Амино-1H-пиразол-3-ил)бензонитрил

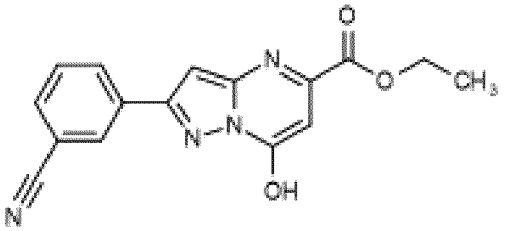


[001005] Смесь 3-(2-цианоацетил)бензонитрила (20 г, 118 ммоль) и гидрата гидразина (28,59 мл, 588 ммоль) в EtOH (400 мл) нагревали до 80°C в течение 6 ч. Обеспечивали охлаждение полученной смеси до комнатной температуры и оставляли отстаиваться в течение ночи. EtOH удаляли под вакуумом и оставшуюся смесь добавляли в воду (250 мл) и взбалтывали в течение 20 мин. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество промывали водой (2×50 мл) и высушивали путем азеотропной перегонки из MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

[001006] LC-MS (способ 5B): Rt 1,83 мин.; MS масса/заряд 185,2=[M+H]+

[001007] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,90 (s, 1H), 8,08 (td, J= 1,7, 0,5 Гц, 1H), 7,99 (ddd, J= 7,8, 1,7, 1,2 Гц, 1H), 7,70 (apr dt, J= 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H).

Промежуточное соединение A2. Этил-2-(3-цианофенил)-7-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат

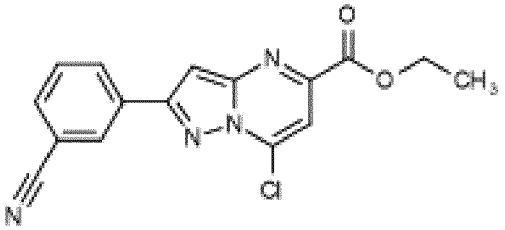


[001008] Раствор диэтилацетилендикарбоксилата (119,66 мл, 747,5 ммоль) в IMS (50 мл) добавляли по каплям в течение 20 мин. к перемешиваемому раствору 3-(5-амино-1H-пиразол-3-ил)бензонитрила (промежуточное соединение A1) (98,35 г, 533,93 ммоль) и уксусной кислоты (152,82 мл, 2669,7 ммоль) в IMS (1475 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 69 ч. Полученную суспензию охлаждали на ледяной бане, фильтровали и собранные твердые вещества промывали с помощью IMS (2×500 мл), Et_2O (3×500 мл) и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

[001009] LC-MS (способ 3A): Rt 1,52 мин.; MS масса/заряд 309,1=[M+H]+

[001010] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 13,11 (br s, 1H), 8,44 (br t, J= 1,5 Гц, 1H), 8,35 (br dt, J= 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,90 (br dt, J= 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (apr t, J= 7,8 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,42 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 1,37 (t, J= 7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение A3. Этил-7-хлор-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат

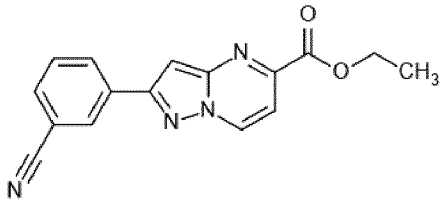


[001011] Этил-2-(3-цианофенил)-7-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат (промежуточное соединение A2) (131,0 г, 424,92 ммоль) суспендировали в $POCl_3$ (619,91 мл, 8498,5 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Смеси обеспечивали охлаждение перед концентрацией *in vacuo* при 45°C. Полученный осадок подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3×600 мл) с получением оранжевого остатка. Колбу помещали на ледяную баню и охлажденный MeOH (600 мл) аккуратно добавляли. После добавления растворителя смесь перемешивали в течение 20 мин. при комнатной температуре перед сбором твердого вещества посредством фильтрации. Твердое вещество тщательно промывали с помощью MeOH (4×400мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

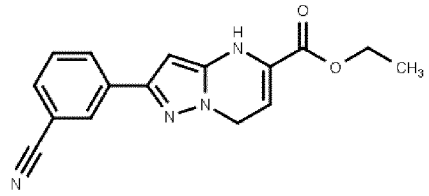
[001012] LC-MS (способ 3A): Rt 2,08 мин.; MS масса/заряд 327,0/329,0=[M+H]+

[001013] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,55 (t, J= 1,8 Гц, 1H), 8,45 (td, J= 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,96 (td, J= 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 4,42 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 1,38 (t, J= 7,1 Гц, 3H).

[001014] Промежуточное соединение A4a. Этил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат и этил-2-(3-цианофенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



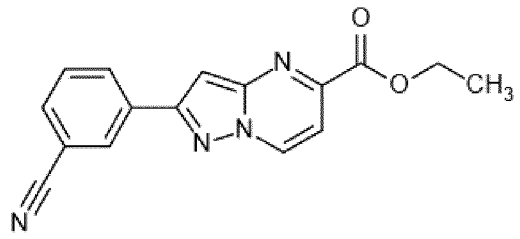
и



[001015] Этил-7-хлор-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат (промежуточное соединение A3) (53,43 г, 163,52 ммоль) и палладий на углероде (10%) (4,35 г, 4,09 ммоль) в этилацетате (3200 мл) обрабатывали триэтиламином (113,96 мл, 817,62 ммоль). Колбу герметизировали и при энергичном перемешивании содержимое колбы вакуумировали, заполняли азотом (3 х цикла), затем вакуумировали и заполняли водородом (5 х циклов). После энергичного перемешивания при комнатной температуре в течение 75 мин. полученную суспензию разбавляли по частям хлороформом (6 литров) для солюбилизации смеси. Полученную смесь фильтровали через слой Celite®, с элюированием хлороформом (4×500 мл). Объединенные фильтраты концентрировали *in vacuo* с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси 5: 1 этил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата и этил-2-(3-цианофенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата.

[001016] LC-MS (способ 3A): Rt 1,76 мин.; MS масса/заряд 293,1/295,1=[M+H]+

[001017] Промежуточное соединение A4. Этил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



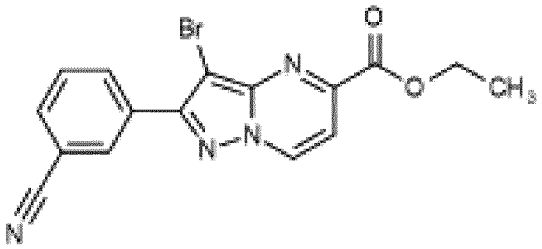
[001018] Активированный диоксид марганца (142,18 г, 1635,4 ммоль) добавляли в раствор неочищенной смеси этил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата и этил-2-(3-цианофенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение A4a) (95,71 г, 327,08 ммоль) в хлороформе (3200 мл) и перемешивали энергично при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную смесь фильтровали через слой Celite® (фильтрующий материал), с элюированием хлороформом (4×1000 мл). Объединенные фильтраты концентрировали *in vacuo* до

примерно 2000 мл и промывали с помощью воды (2×1000 мл). Объединенные водные части экстрагировали с помощью хлороформа (500 мл) и объединенные органические части высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[001019] LC-MS (способ 3A): Rt 1,78 мин.; MS масса/заряд 293,1=[M+H]+

[001020] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,31 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,51 (br t, J= 1,5 Гц, 1H), 8,40 (br dt, J= 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,92 (br dt, J= 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (apr t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 4,40 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 1,37 (t, J= 7,1 Гц, 3H).

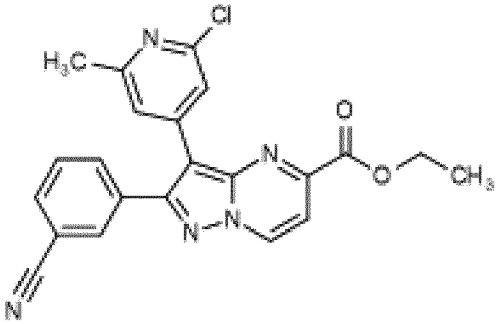
Промежуточное соединение A5. Этил-3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



[001021] NBS (67,88 г, 381,4ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемой частичной суспензии этил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение A4) (92,9 г, 317,84 ммоль) в DMF (1590 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали на ледяной бане и воду (3200 мл) добавляли медленно, обуславливая образование суспензии. Суспензию перемешивали на ледяной бане в течение 5 мин., затем при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердые вещества собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды (4×800 мл) и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. LC-MS (способ 3A): Rt 1,94 мин.; MS масса/заряд 371,0/373,1=[M+H]+

[001022] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9,40 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,41 (br t, J= 1,5 Гц, 1H), 8,37 (br dt, J= 8,0, 1,5 Гц, 1H), 8,03 (br dt, J= 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (apr t, J= 7,9 Гц, 1H), 7,67 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 4,44 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 1,39 (t, J= 7,1 Гц, 3H).

[001023] Промежуточное соединение A6. Этил-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



[001024] Смесь этил-3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение A5) (1,5 г, 4,04 ммоль), 2-хлор-6-метил-4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,08 г, 4,24 ммоль) и K_2CO_3 (1,12 г, 8,08 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,5 мл) дегазировали с помощью N_2 перед добавлением $Pd(tBu_3P)_2$ (155 мг, 0,30 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч. Полученную смесь выливали в воду (100 мл) и осадок собирали посредством фильтрации. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 25-100% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества.

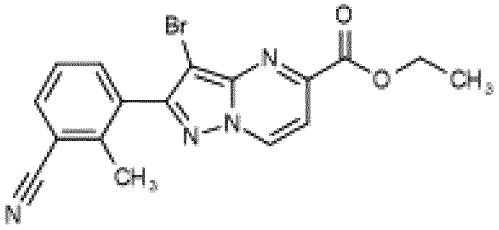
[001025] LC-MS (способ 5B): Rt 3,40 мин.; MS масса/заряд 418,2/420,0=[M+H]+

[001026] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,46 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (dd, *J*=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,89 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,42 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,38 (d, *J*=7,0 Гц, 3H).

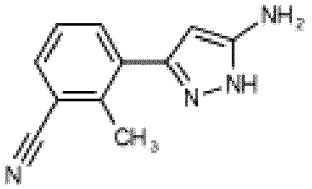
[001027] Промежуточное соединение A. 3-(2-Хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновая кислота

[001028] Получение указанного в заголовке соединения описано в примере 9.

Промежуточное соединение AB. Этил-3-бром-2-(3-циано-2-метилфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение AB1. 3-(5-Амино-1H-пиразол-3-ил)-2-метилбензонитрил

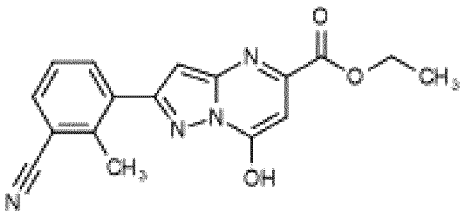


[001029] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(2-цианоацетил)-2-метилбензонитрила (промежуточное соединение ZG) и гидрата гидразина аналогично промежуточному соединению A1.

[001030] LC-MS (способ 3A): Rt 1,13 мин.; MS масса/заряд 199,2=[M+H]+

[001031] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,74 (s, 1H), 7,93-7,60 (m, 2H), 7,52-7,32 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,19-4,54 (m, 2H), 2,60 (s, 3H).

Промежуточное соединение AB2. Этил-2-(3-циано-2-метилфенил)-7-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат

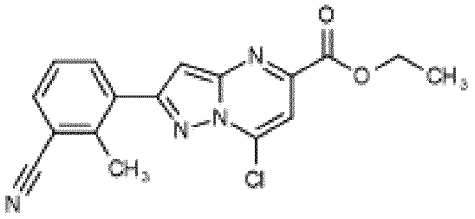


[001032] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5-амино-1H-пиразол-3-ил)-2-метилбензонитрила (промежуточное соединение AB1) и диэтилацетилендикарбоксилата аналогично промежуточному соединению A2.

[001033] LC-MS (способ 5B): Rt 1,22 мин.; MS масса/заряд 323,1=[M+H]+

[001034] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 13,00 (s, 1H), 7,93 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,88 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,52 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,42 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,37 (t, J= 7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение AB3. Этил-7-хлор-2-(3-циано-2-метилфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат

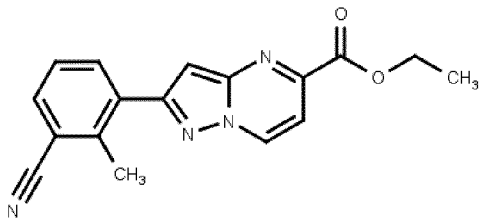


[001035] Указанное в заголовке соединение получали из этил-2-(3-циано-2-метилфенил)-7-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение AB2) и $POCl_3$ аналогично промежуточному соединению A3.

[001036] LC-MS (способ 5B): Rt 3,05 мин.; MS масса/заряд 341,1/343,1=[M+H]+

[001037] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,04 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,94 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 4,42 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение AB4. Этил-2-(3-циано-2-метилфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



[001038] Указанное в заголовке соединение получали из этил-7-хлор-2-(3-циано-2-метилфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение AB3) и 10 вес. % Pd на угле с последующим окислением диоксидом марганца аналогично промежуточному соединению A4.

[001039] LC-MS (способ 5B): Rt 2,66 мин.; MS масса/заряд 307,1=[M+H]+

[001040] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,36 (d, J= 5,9 Гц, 1H), 8,02 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,92 (d, J= 7,5 Гц, 1H), 7,66-7,50 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,41 (q, J= 7,0 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,38 (t, J= 7,0 Гц, 3H). ЯМР демонстрировала содержание 1 экв. $Et_3N.HCl$.

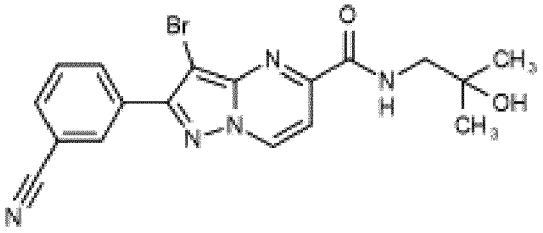
Промежуточное соединение AB. Этил-3-бром-2-(3-циано-2-метилфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат

[001041] Указанное в заголовке соединение получали из этил-2-(3-циано-2-метилфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение AB4) и NBS аналогично промежуточному соединению A5.

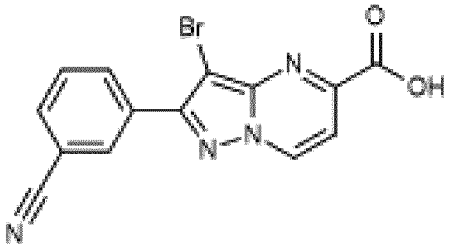
[001042] LC-MS (способ 5B): Rt 2,90 мин.; MS масса/заряд 385,0/387,0=[M+H]+

[001043] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,39 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,67 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,59 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 4,45 (q, J= 7,1 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,39 (t, J= 7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение B. 3-Бром-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид



Промежуточное соединение B1. 3-Бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновая кислота



[001044] В суспензию этил-3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение A5) (404 мг, 1,09 ммоль) в THF (5 мл) добавляли раствор гидроксида лития (52 мг, 2,18 ммоль) в воде (1 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (20 мл) и смесь промывали с помощью Et_2O (25 мл). Органическую часть отбрасывали, а водную подкисляли 2M HCl до кислой реакции, после чего образовывался густой желтый осадок. Твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды (2×15 мл) и высушивали под вакуумом. Оставшуюся воду удаляли путем азеотропной перегонки из MeOH (2×10 мл) и дополнительно высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[001045] LC-MS (способ 5A): Rt 2,28 мин.; MS масса/заряд 343,0/345,0=[M+H]+

[001046] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 14,03 (br s, 1H), 9,37 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,41 (apr s, 1H), 8,37 (apr d, *J*=7,8 Гц, 1H), 8,03 (apr d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,82 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,65 (d, *J*=7,2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение B. 3-Бром-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамид

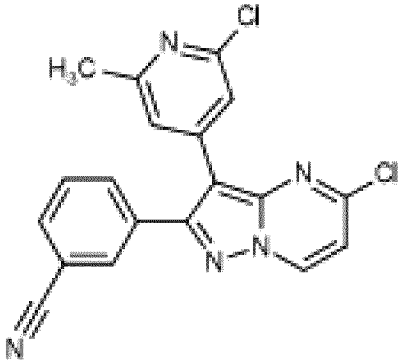
[001047] В суспензию 3-бром-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновой кислоты (промежуточное соединение B1) (326 мг, 0,95 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DMF (2 капли) с последующим добавлением оксалилхлорида (241 мкл, 2,85 ммоль) по каплям и смесь перемешивали в течение 30 мин. Растворитель удаляли *in vacuo*. Суспензию образованного кислотного хлорида в DCM (10 мл) добавляли по каплям в

раствор 1-амино-2-метилпропан-2-ола (0,13 мл, 1,43 ммоль) и DIPEA (0,5 мл, 2,85 ммоль) в DCM (10 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученную смесь разделяли между водой (10 мл) и DCM (10 мл), органическую часть отделяли и водную часть дополнительно экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 2% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

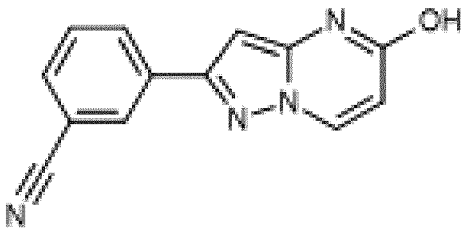
[001048] LC-MS (способ 5A): Rt 2,51 мин.; MS масса/заряд 414,0/416,0=[M+H]+

[001049] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,39 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 8,43-8,41 (m, 2H), 8,37 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,03 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,82 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,70 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,35 (d, *J*=6,2 Гц, 2H), 1,15 (s, 6H).

Промежуточное соединение C. 3-[5-Хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил



Промежуточное соединение C1. 3-(5-Гидроксипиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрил

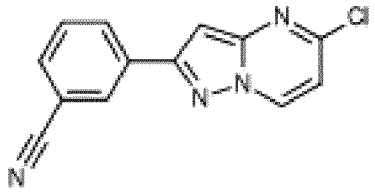


[001050] Смесь 3-(5-амино-1H-пиразол-3-ил)бензонитрила (промежуточное соединение A1) (5 г, 27,1 ммоль), этил-(E)-3-этоксипроп-2-еноата (4,9 мл, 33,9 ммоль) и Cs_2CO_3 (17,69 г, 54,3 ммоль) в DMF (100 мл) нагревали до 110°C в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение полученной смеси до комнатной температуры перед медленным добавлением 2 M HCl (80 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды (2×300 мл) и подвергали азеотропной перегонке из MeOH (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[001051] LC-MS (способ 5A): Rt 1,85 мин.; MS масса/заряд 237,1=[M+H]+

[001052] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,31 (s, 1H), 8,54 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,36 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,25 (dd, *J*=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,67 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,02 (d, *J*=7,9 Гц, 1H).

Промежуточное соединение C2. 3-(5-Хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрил

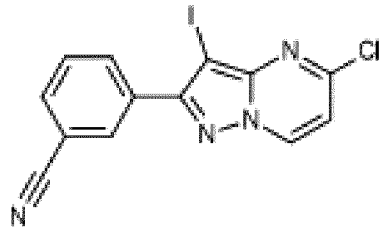


[001053] Смесь 3-(5-гидроксипиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C1) (5,74 г, 24,3 ммоль) и $POCl_3$ (35,46 мл, 486 ммоль) нагревали до 110°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество $POCl_3$ (17,73 мл, 243 ммоль) и перемешивание продолжали при 110°C в течение дополнительных 45 мин. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли медленно в перемешиваемую воду (500 мл). Осадок собирали посредством фильтрации с промыванием водой (2×50 мл). Твердое вещество подвергали азеотропной перегонке из MeOH (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[001054] LC-MS (способ 5A): Rt 2,94 мин.; MS масса/заряд 255,0=[M+H]+

[001055] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*6) δ 9,22 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,93 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,74 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 (d, *J*=7,2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение C3. 3-(5-Хлор-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрил



[001056] Суспензию 3-(5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C2) (6,19 г, 24,3 ммоль), N-йодсукцинимида (6,02 г, 26,7 ммоль) и MeCN (160 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь добавляли в воду (500 мл) и осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (2×50 мл). Полученное твердое вещество подвергали азеотропной перегонке из MeOH (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества.

[001057] LC-MS (способ 5B): Rt 3,23 мин.; MS масса/заряд 380,9/382,9=[M+H]+

[001058] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,27 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,34 (d, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,29 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,02 (d, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,81 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, *J*=7,2 Гц, 1H).

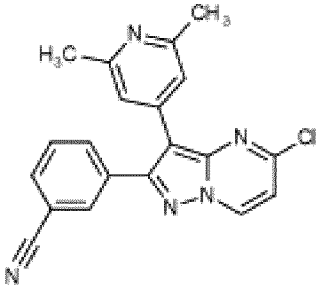
Промежуточное соединение C. 3-[5-Хлор-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

[001059] Смесь $Pd(tBu_3P)_2$ (269 мг, 0,53 ммоль), K_2CO_3 (1,45 г, 10,5 ммоль) и 2-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,60 г, 6,31 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (6 мл) дегазировали с помощью N_2 перед добавлением 3-(5-хлор-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C3) (2 г, 5,26 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разделяли между смесью 3:1 хлороформа и MeOH (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью смеси 3:1 хлороформа и MeOH (3×100 мл) перед тем, как органические фракции объединяли и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-100% EtOAc в DCM с последующей второй очисткой посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-20% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения в бледно-желтого твердого вещества.

[001060] LC-MS (способ 5B): Rt 3,29 мин.; MS масса/заряд 380,1=[M+H]+

[001061] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,35 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,84 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,71 (t, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,39 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 2,42 (s, 3H).

Промежуточное соединение CA. 3-[5-Хлор-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

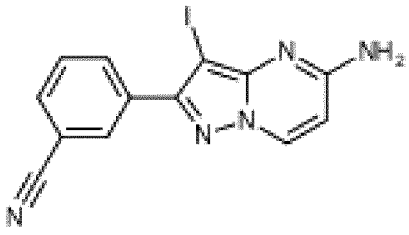


[001062] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5-хлор-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C3) и 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина аналогично промежуточному соединению C.

[001063] LC-MS (способ 5A): Rt 2,09 мин.; MS масса/заряд 360,1=[M+H]+

[001064] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,32 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,82 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,68 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J= 7,2 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 2,41 (s, 6H).

Промежуточное соединение D. 3-(5-Амино-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрил

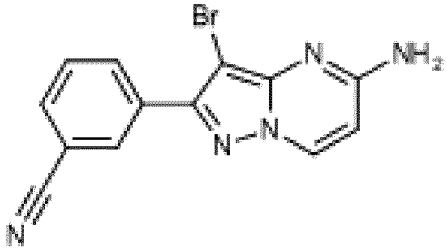


[001065] Смесь 3-(5-хлор-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C3) (2 г, 5,26 ммоль) и NH_4OH (35 вес. %, 6 мл, 53,9 ммоль) в NMP (60 мл) в герметичном флаконе нагревали до 50°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь добавляли медленно в перемешиваемую воду (500 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрации. Твердое вещество подвергали азеотропной перегонке из MeOH (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

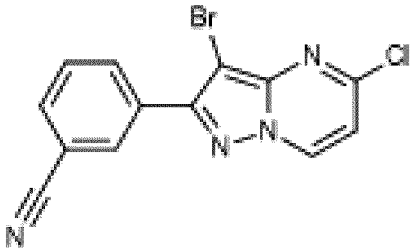
[001066] LC-MS (способ 5B): Rt 2,56 мин.; MS масса/заряд 362,0=[M+H]+

[001067] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,55 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,29-8,17 (m, 2H), 7,92 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,33 (d, J=7,5 Гц, 1H).

Промежуточное соединение E. 3-(5-Амино-3-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрил



Промежуточное соединение E1. 3-(3-Бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрил



[001068] В суспензию 3-(5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C2) (100 мг, 0,39 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NBS (74 мг, 0,41 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь добавляли по каплям в перемешиваемую воду (20 мл) и осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой (2×2 мл). Твердое вещество подвергали азеотропной перегонке из MeOH (4 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

[001069] LC-MS (способ 5B): Rt 3,36 мин.. Ионизацию не наблюдали.

[001070] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,29 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,36 (t, J=1,7 Гц, 1H), 8,32 (dt, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 8,02 (dt, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,81 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение E. 3-(5-Амино-3-бром-пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрил

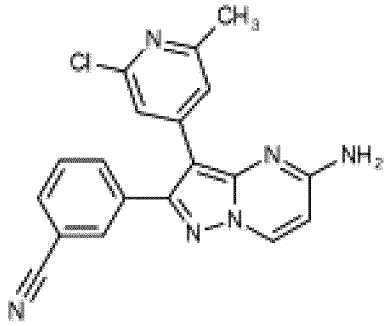
[001071] Смесь 3-(3-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение E1) (116 мг, 0,35 ммоль) и NH_4OH (35 вес. %, 0,39 мл, 3,48

ммоль) в NMP (2 мл) нагревали до 110°C в течение 45 мин. . После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь добавляли по каплям в перемешиваемую воду (15 мл). Осадок собирали посредством фильтрации и промывали с помощью воды (2×2 мл). Твердое вещество подвергали азеотропной перегонке из MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

[001072] LC-MS (способ 5B): Rt 2,53 мин.; MS масса/заряд 314,1/316,1=[M+H]+

[001073] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,57 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,30-8,21 (m, 2H), 7,92 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,35 (d, J=7,5 Гц, 1H).

Промежуточное соединение F (аналогично примеру 1.4). 3-[5-Амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

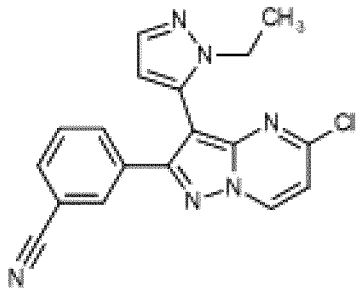


[001074] Смесь 3-(5-амино-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение D) (1,83 г, 5,07 ммоль), 2-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,35 г, 5,32 ммоль) и K_2CO_3 (2,10 г, 15,2 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) и воде (17,5 мл) дегазировали в потоке N_2 перед добавлением $Pd(tBu_3P)_2$ (259 мг, 0,51 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 50 мин. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь добавляли по каплям в перемешиваемую воду (500 мл) и твердое вещество собирали посредством фильтрации. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-10% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[001075] LC-MS (способ 5B): Rt 2,75 мин.; MS масса/заряд 361,1/363,1=[M+H]+

[001076] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,62 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,41 (d, J=7,5 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H).

Промежуточное соединение G. 3-[5-Хлор-3-(2-этилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрил

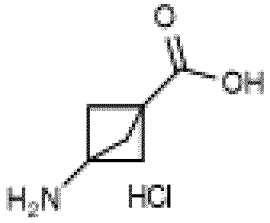


[001077] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(5-хлор-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила (промежуточное соединение C3) (600 мг, 1,58 ммоль) и (2-этилпиразол-3-ил)бороновой кислоты аналогично промежуточному соединению F.

[001078] LC-MS (способ 5A): Rt 2,84 мин.; MS масса/заряд 349,1=[M+H]+

[001079] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,35 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,83 (dt, *J*=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,72-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,36 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 3,86 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,15-1,12 (m, 3H).

Промежуточное соединение I. Гидрохлорид 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты



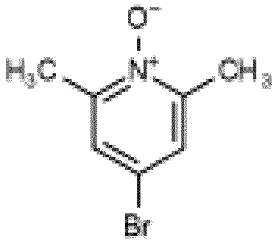
[001080] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, подробно описанной в WO 2018/211275, стр. 302.

[001081] Раствор 3-(*трет*-бутоксикарбониламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (200 мг, 0,88 ммоль) в 4 M HCl в 1,4-диоксане (5,0 мл, 20 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка.

[001082] LC-MS (способ 2,5B): Rt 0,28 мин.; MS масса/заряд 128,1=[M+H]+

[001083] ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ 2,34 (s, 6H).

Промежуточное соединение J. 4-Бром-2,6-диметил-1-оксидо-пиридин-1-ий

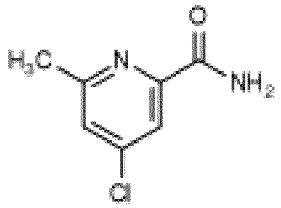


[001084] В раствор 4-бром-2,6-диметилпиридина (500 мг, 2,69 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C добавляли mCPBA (695 мг, 4,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли в DCM (10 мл) и промывали с помощью $NaHCO_3$ (2×20 мл) перед тем, как органическую фазу высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 0-5% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения.

[001085] LC-MS (способ 5B): Rt 1,59 мин.; MS масса/заряд 202,0/204,0=[M+H]+

[001086] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,66 (s, 2H), 2,34 (s, 6H).

Промежуточное соединение K. 4-Хлор-6-метилпиридин-2-карбоксамид

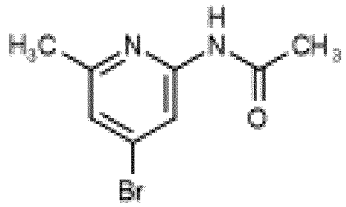


[001087] Смесь 4-хлор-6-метилпиридин-2-карбоновой кислоты (400 мг, 2,33 ммоль) и $SOCl_2$ (7 мл, 96 ммоль) нагревали до 75°C в течение 2 ч. Охлажденную смесь концентрировали *in vacuo* и остаточный $SOCl_2$ удаляли путем совместного выпаривания с толуолом (3×5 мл). Остаток растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и медленно добавляли в смесь NH_4OH (35 вес. %, 3,02 мл, 77,6 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали *in vacuo* и очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-9% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[001088] LC-MS (способ 5B): Rt 2,03 мин.; MS масса/заряд 171,1=[M+H]+

[001089] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,06 (s, 1H), 7,82 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, J=1,9 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H).

Промежуточное соединение L. N-(4-Бром-6-метил-2-пиридил)ацетамид

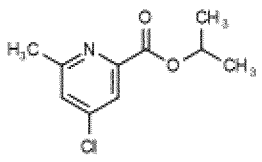


[001090] Смесь 4-бром-6-метилпиридин-2-амина (250 мг, 1,34 ммоль) и ангидрида уксусной кислоты (0,19 мл, 2 ммоль) в $CHCl_3$ (2 мл) нагревали до 60°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали с помощью $NaHCO_3$ (2×30 мл). Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[001091] LC-MS (способ 5B): Rt 2,37 мин.; MS масса/заряд 229,0/231,9=[M+H]+

[001092] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,66 (s, 1H), 8,13 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=1,6 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Промежуточное соединение M. Изопропил-4-хлор-6-метилпиридин-2-карбоксилат



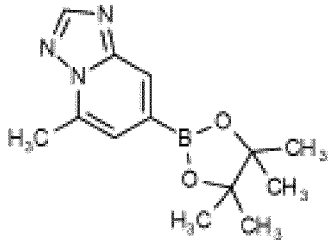
[001093] Смесь 4-хлор-6-метилпиридин-2-карбоновой кислоты (485 мг, 2,83 ммоль) и $SOCl_2$ (8,5 мл, 116,53 ммоль) нагревали до 75°C в течение 1 ч. Охлажденную смесь

концентрировали *in vacuo* и остаточный $SOCl_2$ удаляли путем совместного выпаривания из толуола (3×8 мл). Остаток растворяли в DCM (4 мл) и добавляли по каплям в смесь 2-пропанола (6 мл, 78,37 ммоль) и DIPEA (4,5 мл, 25,84 ммоль) в DCM (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. перед разбавлением с помощью DCM (50 мл), промывали с помощью воды (50 мл), солевого раствора (30 мл), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-6% MeOH в DCM с последующей второй очисткой посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-5% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

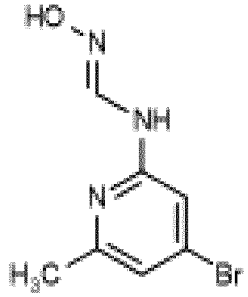
[001094] LC-MS (способ 5B): Rt 2,87 мин.; MS масса/заряд 214,1=[M+H]+

[001095] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,86 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,16 (hept, J=6,2 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,33 (d, J=6,3 Гц, 6H).

Промежуточное соединение N. 5-Метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



Промежуточное соединение N1. *N*-(4-Бром-6-метил-2-пиридил)-N'-гидрокси-формамидин

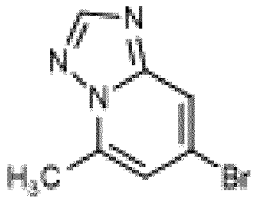


[001096] Смесь 4-бром-6-метилпиридин-2-амина (886 мг, 4,74 ммоль) и диметилформамид−диметилацеталя (1,64 мл, 12,32 ммоль) в IPA (9 мл) нагревали до 80°C в течение 1 ч. Гидроксиламина гидрохлорид (494 мг, 7,11 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл) и EtOAc/THF (10:1, 50 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества.

[001097] LC-MS (способ 5B): Rt 2,32 мин.; MS масса/заряд 229,9/331,9=[M+H]+

[001098] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,17 (s, 1H), 9,44 (d, J=9,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J=9,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,95 (d, J=1,5 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H).

Промежуточное соединение N2. 7-Бром-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин



[001099] Смесь N-(4-бром-6-метил-2-пиридил)-N'-гидрокси-формамидина (промежуточное соединение N1) (1,1 г, 4,78 ммоль) в THF (22 мл) нагревали до 60°C для способствования растворению и охлаждали до комнатной температуры перед медленным добавлением T3P® (50% в EtOAc) (4,27 мл, 7,17 ммоль). Реакционную смесь повторно нагревали до 60°C в течение 1 ч. и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь выливали в $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×40 мл). Органические экстракты высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 2% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

[001100] LC-MS (способ 5B): Rt 2,09 мин.; MS масса/заряд 212,0/214,0=[M+H]+

[001101] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,53 (s, 1H), 8,08 (dd, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=2,1, 1,1 Гц, 1H), 2,74-2,69 (m, 3H).

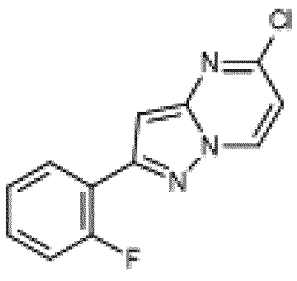
Промежуточное соединение N. 5-Метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин

[001102] Смесь 7-бром-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (промежуточное соединение N2) (75 мг, 0,3500 ммоль), бис(пинаколато)дибора (179,63 мг, 0,7100 ммоль) и ацетата калия (104,13 мг, 1,06 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали в потоке N_2. Pd(dppf)Cl2 (25,88 мг, 0,0400 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через Celite® (фильтрующий материал) с элюированием с помощью DCM перед концентрированием *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-10% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

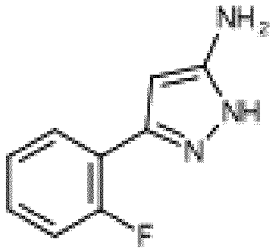
[001103] LC-MS (способ 5B): Rt 0,99 мин.; MS масса/заряд 260,1=[M+H]+

[001104] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,56 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 3H), 1,34 (s, 12H).

Промежуточное соединение O. 5-Хлор-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



Промежуточное соединение O1. 3-(2-Фторфенил)-1H-пиразол-5-амин

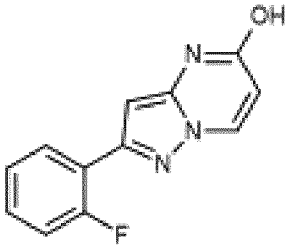


[001105] В раствор 3-(2-фторфенил)-3-оксо-пропаннитрила (1 г, 6,13 ммоль) в EtOH (7 мл) добавляли моногидрат гидразина (1,49 мл, 30,65 ммоль) и смесь нагревали в герметичной пробирке при 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 5% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения.

[001106] LC-MS (способ 3B): Rt 1,17 мин.; MS масса/заряд 178,2=[M+H]+

[001107] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,60 (td, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (td, *J*=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,15 (ddd, *J*=11,8, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 6,05 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 5,08 (s, 3H).

Промежуточное соединение O2. 2-(2-Фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ол



[001108] Смесь 3-(2-фторфенил)-1H-пиразол-5-амина (промежуточное соединение O1) (840 мг, 4,74 ммоль) и 1,3-диметилпиримидин-2,4-диона (664 мг, 4,74 ммоль) в 21% этоксиде натрия в EtOH (42,14 мл, 23,7 ммоль) нагревали при 80°C в течение 2,5 ч. Добавляли дополнительное количество 1,3-диметилпиримидин-2,4-диона (332 мг, 2,37 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение дополнительных 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенный материал разделяли между H_2O (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органическую фракцию отбрасывали и водную фракцию подкисляли уксусной кислотой. Полученное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды, MeCN (2×20 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

[001109] LC-MS (способ 3A): Rt 1,38 мин.; MS масса/заряд 230,2=[M+H]+

[001110] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,55 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,99 (td, *J*=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 6,19 (d, *J*=3,7 Гц, 1H), 6,01 (d, *J*=8,0 Гц, 1H).

Промежуточное соединение O. 5-Хлор-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

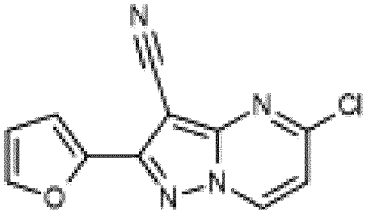
[001111] Смесь 2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ола (промежуточное соединение O2) (0,66 г, 2,86 ммоль) и $POCl_3$ (14,38 мл, 154,26 ммоль) нагревали до 100°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в EtOAc (50

мл). Смесь промывали водой (40 мл), нас. водн. раствором $NaHCO_3$ (30 мл), водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

[001112] LC-MS (способ 3B): Rt 1,91 мин.; MS масса/заряд 248,0=[M+H]+

[001113] ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,59 (dd, J=7,3, 0,9 Гц, 1H), 8,11 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (dddd, J=8,3, 7,1, 5,1, 1,8 Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,20 (ddd, J=11,3, 8,3, 1,2 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=3,6, 0,9 Гц, 1H), 6,81 (d, J=7,2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение P. 5-Хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

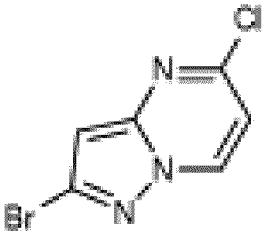


[001114] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(2-фурил)-5-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение T) и $POCl_3$ аналогично промежуточное соединение C2.

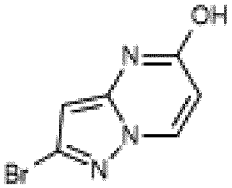
[001115] LC-MS (способ 3A): Rt 1,76 мин.; MS масса/заряд 225,1=[M-Cl+OH-H]-

[001116] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,39 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,06 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,54 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 6,80 (dd, *J*=3,6, 1,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение Q. 2-Бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин



Промежуточное соединение Q1. 2-Бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ол



[001117] Указанное в заголовке соединение получали из 3-бром-1H-пиразол-5-амина и 1,3-диметилпиримидин-2,4-диона аналогично промежуточное соединение O2.

[001118] LC-MS (способ 3A): Rt 1,00 мин.; MS масса/заряд 214,1/216,1=[M+H]+

[001119] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 12,26 (s, 1H), 8,43 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,98 (d, J=7,6 Гц, 2H).

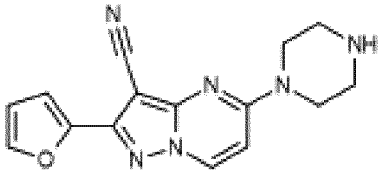
[001120] Промежуточное соединение Q. 2-Бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин

[001121] Указанное в заголовке соединение получали из 2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ола (промежуточное соединение Q1) и $POCl_3$ аналогично промежуточное соединение O3.

[001122] LC MS (кислотный способ): 1,57 мин. - 232,0/234,0=[M+H]+

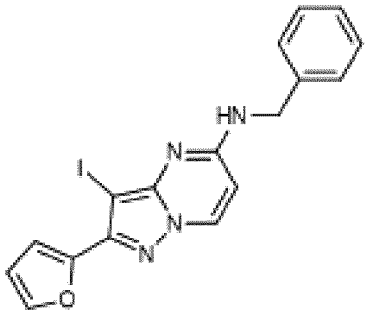
[001123] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,49 (dd, *J*=7,2, 0,8 Гц, 1H), 6,82 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,66 (d, *J*=0,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение R. 2-(2-Фурил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

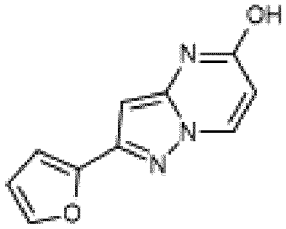


Получение описано в примере 41.

Промежуточное соединение S. *N*-Бензил-2-(2-фурил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин



Промежуточное соединение S1. 2-(2-Фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ол



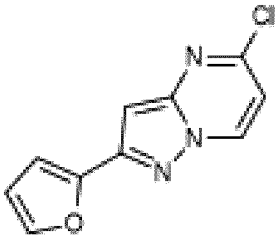
[001124] В раствор 3-(2-фурил)-1H-пиразол-5-амина (430 мг, 2,88 ммоль) и этил-(E)-3-этоксипроп-2-еноата (520,59 мкл, 3,6 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли Cs2CO3 (1,88 г, 5,77 ммоль) и смесь нагревали до 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в H_2O (20 мл) перед охлаждением до 0°C и раствор подкисляли с помощью конц. HCl. Образованный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

[001125]

[001126] LC-MS (способ 3A): Rt 1,11 мин.; MS масса/заряд 202,2=[M+H]+

[001127] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 12,19 (s, 1H), 8,48 (dd, J=7,9, 0,8 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 6,95 (dd, J=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,10-6,07 (m, 1H), 5,97 (d, J=7,9 Гц, 1H).

Промежуточное соединение S2. 5-Хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

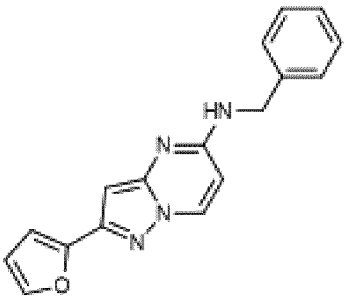


[001128] Раствор 2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ола (промежуточное соединение S1) (630 мг, 3,13 ммоль) в оксихлориде фосфора(V) (7,3 мл, 78,29 ммоль) перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток осторожно гасили в воде (50 мл) и смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл) и объединенные органические фракции промывали водой (100 мл), солевым раствором (50 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[001129] LC-MS (способ 3A): Rt 1,68 мин.; MS масса/заряд 220,1/222,1=[M+H]+

[001130] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,16 (dd, J=7,2, 0,8 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,15 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,98 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=3,4, 1,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение S3. *N*-Бензил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин



[001131] Суспензию 5-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (промежуточное соединение S2) (640 мг, 2,91 ммоль), бензиламина (1,59 мл, 14,57 ммоль) и DIPEA (1,02 мл, 5,83 ммоль) в EtOH (12 мл) нагревали в герметичной пробирке с применением микроволнового излучения при 120°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 2% MeOH в DCM с получением твердого вещества, которое растирали в порошок из диэтилового эфира (10 мл) и высушивали in vacuo с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[001132] LC-MS (способ 3B): Rt 1,78 мин.; MS масса/заряд 291,1=[M+H]+

[001133] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,95 (t, *J*=5,7 Гц, 1H), 7,75 (dd, *J*=1,8, 0,6 Гц, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,30-7,21 (m, 1H), 6,83 (dd, *J*=3,4, 0,6 Гц, 1H),

6,60 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,34 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,23 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 4,55 (d, *J*=5,7 Гц, 2H).

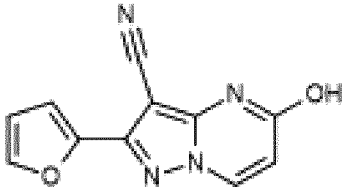
Промежуточное соединение S. *N*-Бензил-2-(2-фурил)-3-йодпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин

[001134] В раствор N-бензил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (промежуточное соединение S3) (200 мг, 0,69 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли N-йодсукцинимид (155 мг, 0,69 ммоль) 1 порцией и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество N-йодсукцинимида (5 мг, 0,02 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительных 30 мин. Полученную смесь выливали в H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O (25 мл), солевого раствора (25 мл) и высушивали над $MgSO_4$. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 1%-5% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

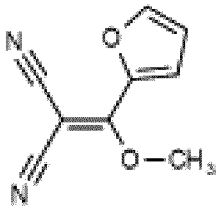
[001135] LC-MS (способ 8B): Rt 4,96 мин.; MS масса/заряд 417,1=[M+H]+

[001136] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,50 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (dd, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,17 (dd, J=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,37 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,60 (d, J=5,7 Гц, 2H).

Промежуточное соединение T. 2-(2-Фурил)-5-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



Промежуточное соединение T1. 2-[2-Фурил(метокси)метилен]пропандинитрил



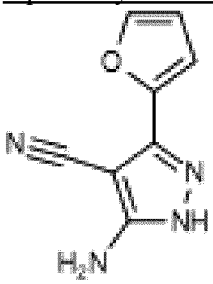
[001137] В раствор фуран-2-карбонилхлорида (3,78 мл, 38,31 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (10,68 мл, 76,61 ммоль) с последующим добавлением пропандинитрила (2,89 мл, 45,97 ммоль) по каплям в течение 15 мин., после чего ледяную баню удаляли и обеспечивали перемешивание раствора при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь промывали ледяной 2 M HCl (150 мл) и H_2O (150 мл), высушивали и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученное масло растворяли в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (5 мл) и обрабатывали с помощью бикарбоната натрия (16,09 г, 191,53 ммоль) и диметилсульфата (18,12 мл, 191,53 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 90 мин. и затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли с помощью H_2O (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×75 мл) и объединенные органические

экстракты промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ (100 мл), H_2O (100 мл), солевого раствора (100 мл) и высушивали над Na_2SO_4. Растворитель удаляли *in vacuo* и очистка неочищенного продукта посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 30-40% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое делали твердым *in vacuo*.

[001138] LC-MS (способ 3B): Rt 1,33 мин.; MS масса/заряд 158,2=[M-CH3]+

[001139] 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,75 (dd, J= 1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J= 3,8, 0,8 Гц, 1H), 6,67 (dd, J= 3,8, 1,8 Гц, 1H), 4,25 (s, 3H).

Промежуточное соединение T2. 5-Амино-3-(2-фурил)-1H-пиразол-4-карбонитрил



[001140] В раствор 2-[2-фурил(метокси)метилен]пропандинитрила (промежуточное соединение T1) (1,5 г, 8,61 ммоль) в метаноле (80 мл) при 0°C добавляли гидрат гидразина (2,09 мл, 43,06 ммоль) по каплям и смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* с получением желтой камеди, которую разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (50 мл). Органическую часть разделяли и водную часть дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл) перед промыванием объединенных органических экстрактов, промывали водой (40 мл), солевым раствором (40 мл), высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

[001141] LC-MS (способ 3B): Rt 1,02 мин.; MS масса/заряд 175,1=[M+H]+

[001142] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 12,23 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,61 (dd, J=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,44 (s, 2H).

Промежуточное соединение T. 2-(2-Фурил)-5-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

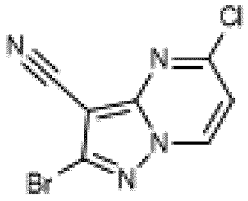
[001143] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, подробно описанной в WO2011006074 (A1), стр. 43.

[001144] В раствор 5-амино-3-(2-фурил)-1H-пиразол-4-карбонитрила (промежуточное соединение T2) (150 мг, 0,86 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (561 мг, 1,72 ммоль) с последующим добавлением этил-(E)-3-этоксипроп-2-еноата (187 мкл, 1,29 ммоль) и смесь нагревали до 110°C в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в H_2O (20 мл). Смесь охлаждали до 0°C и подкисляли с помощью концентрированной HCl с получением осадка, который собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

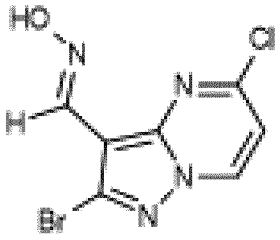
[001145] LC-MS (способ 3A): Rt 1,26 мин.; MS масса/заряд 227,1=[M+H]+

[001146] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,73 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H).

Промежуточное соединение U. 2-Бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



Промежуточное соединение U1. (3E)-2-Бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбальдегидоксим



[001147] В суспензию 2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбальдегида (пример 47, стадия 1) (1,8 г, 6,91 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (0,72 г, 10,37 ммоль) и суспензию нагревали до 85°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли *in vacuo*. pH неочищенного материала регулировали до pH 7 путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия и полученное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[001148] LC-MS (способ 3B): Rt 1,27 мин.; MS масса/заряд 275,0/277,0=[M+H]+

[001149] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,47 (s, 1H), 9,19 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,31 (d, *J*=7,3 Гц, 1H).

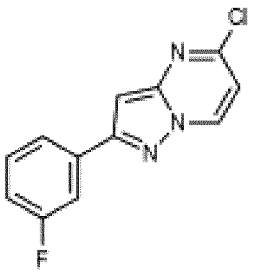
Промежуточное соединение U. 2-Бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил

[001150] В (3E)-2-бром-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбальдегидоксим (промежуточное соединение U1) (1,88 г, 6,81 ммоль) добавляли ангидрид уксусной кислоты (130 мл) и смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. Полученную смесь адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 20% EtOAc в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

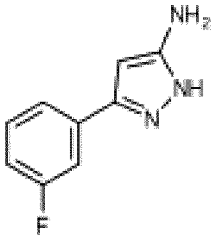
[001151] LC-MS (способ 3B): Rt 1,51 мин.; MS масса/заряд 257,0/259,0=[M+H]+

[001152] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,40 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,3 Гц, 1H).

Промежуточное соединение V. 5-Хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин



Промежуточное соединение V1. 3-(3-Фторфенил)-1H-пиразол-5-амин

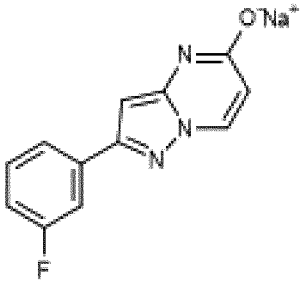


[001153] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(3-фторфенил)-3-оксопропаннитрила и моногидрата гидразина аналогично промежуточному соединению O1.

[001154] LC-MS (способ 3B): Rt 1,44 мин.; MS масса/заряд 178,1=[M+H]+

[001155] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,29 (v br s, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,79 (br s, 1H). NH не наблюдали.

Промежуточное соединение V2. 2-(3-Фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-олата натрия



[001156] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(3-фторфенил)-1H-пиразол-5-амина (промежуточное соединение V1) и 1,3-диметилпиримидин-2,4-диона аналогично промежуточному соединению O2.

[001157] LC-MS (способ 3B): Rt 0,91 мин.; MS масса/заряд 230,1=[M+H]+

[001158] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 7,64 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,41 (dt, *J*=7,9, 6,1 Гц, 1H), 7,09 (td, *J*=8,6, 2,7 Гц, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,67 (d, *J*=7,5 Гц, 1H).

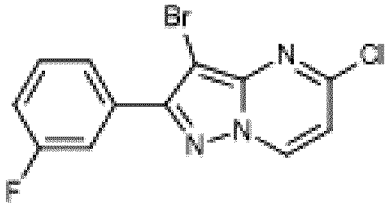
Промежуточное соединение V. 5-Хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

[001159] Указанное в заголовке соединение получали из 2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-олата натрия (промежуточное соединение V2) и $POCl_3$ аналогично промежуточному соединению O3.

[001160] LC-MS (способ 3B): Rt 1,89 мин. Ионизацию не наблюдали.

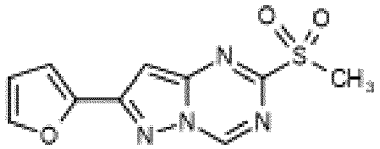
[001161] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,57 (dd, *J*=7,2, 0,8 Гц, 1H), 7,73 (dt, *J*=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,67 (ddd, *J*=9,9, 2,6, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (dt, *J*=8,0, 5,8 Гц, 1H), 7,12 (tdd, *J*=8,5, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 6,89 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 6,81 (d, *J*=7,2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение W. 3-Бром-5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин

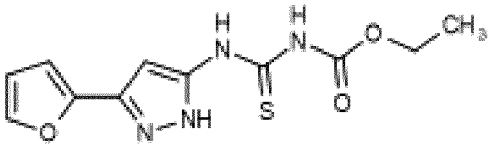


[001162] Получение указанного в заголовке соединения описано в примере 68.

Промежуточное соединение X. 7-(2-Фурил)-2-метилсульфонилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин



Промежуточное соединение X1. Этил-N-[[3-(2-фурил)-1H-пиразол-5-ил]карбамотиоил]карбамат



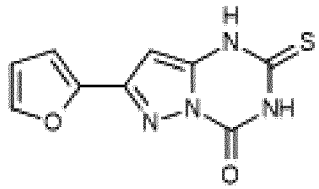
[001163] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(2-фурил)-1H-пиразол-5-амина и этил-N-(тиоксометилен)карбамата в соответствии с процедурой, подробно описанной в WO2016160617 A2, стр. 178 и 179.

[001164] В смесь этил N-(тиоксометилен)карбамата (1,57 мл, 13,41 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли 3-(2-фурил)-1H-пиразол-5-амин (2,0 г, 13,41 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 5 ч. Добавляли дополнительное количество этил-N-(тиоксометилен)карбамата (0,16 мл, 1,34 ммоль) и смесь нагревали в течение 16 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и полученное коричневое твердое вещество суспендировали в $CHCl_3$ (50 мл), фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества.

[001165] LC-MS (способ 3A): Rt 1,54 мин.; MS масса/заряд 281,0=[M+H]+

[001166] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,28 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,29 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=3,4 Гц, 1H), 6,63 (dd, *J*=3,4, 1,9 Гц, 1H), 4,23 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,27 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение X2. 7-(2-Фурил)-2-тиоксо-1H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-он

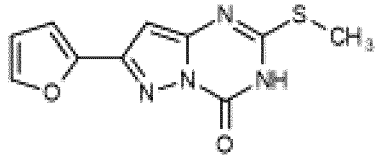


[001167] В раствор этил-N-[[3-(2-фурил)-1H-пиразол-5-ил]карбамотиоил]карбамата (промежуточное соединение X1) (3 г, 10,17 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли карбонат калия (4,22 г, 30,5 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 3,5 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное твердое вещество суспендировали в H_2O (50 мл) и AcOH добавляли по каплям до того, пока смесь не становилась кислой с получением осадка. Твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[001168] LC-MS (способ 3A): Rt 1,07/1,10 мин.; MS масса/заряд 235,1=[M+H]+

[001169] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,31 (v br s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,00 (d, *J*=3,4 Гц, 1H), 6,63 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,06 (s, 1H). 1 протон не наблюдали.

Промежуточное соединение X3. 7-(2-Фурил)-2-метилсульфанил-3H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-он

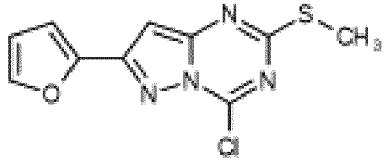


[001170] В суспензию 7-(2-фурил)-2-тиоксо-1H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-она (промежуточное соединение X2) (1 г, 4,27 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли раствор NaOH (341 мг, 8,54 ммоль) в воде (5 мл). В этот раствор добавляли йодметан (266 мкл, 4,27 ммоль) по каплям и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество йодметана (27 мкл, 0,43 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 2 M HCl. Полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали с помощью H_2O и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества.

[001171] LC-MS (способ 3A): Rt 1,41 мин.; MS масса/заряд 249,2=[M+H]+

[001172] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,94 (br s, 1H), 7,84 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J*=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,65 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,55 (s, 3H).

Промежуточное соединение X4. 4-Хлор-7-(2-фурил)-2-метилсульфанилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин

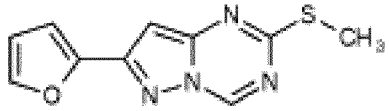


[001173] Смесь 7-(2-фурил)-2-метилсульфанил-3H-пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-она (промежуточное соединение X3) (840 мг, 3,38 ммоль), N, N-диэтиланилина (2,16 мл, 13,54 ммоль) и $POCl_3$ (12,62 мл, 135,34 ммоль) нагревали до 80°C в течение 2,5 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенную смесь выливали медленно в ледяную воду и перемешивали в течение 5 мин. Полученную смесь разбавляли с помощью EtOAc (25 мл) и органическую часть разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием DCM обеспечивала получение желтого твердого вещества, которое суспендировали в гексане, фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[001174] LC-MS (способ 3B): Rt 1,88 мин.; MS масса/заряд 249,0=[M-Cl+OH]+

[001175] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,60 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,05 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,57 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H).

Промежуточное соединение X5. 7-(2-Фурил)-2-метилсульфанилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин



[001176] В раствор 4-хлор-7-(2-фурил)-2-метилсульфанилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазина (промежуточное соединение X4) (500 мг, 1,87 ммоль) в IPA (20 мл) при 0°C добавляли $NaBH_4$ (106 мг, 2,81 ммоль) с последующим добавлением THF (10 мл) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и материал повторно растворяли в DCM (100 мл) перед добавлением диоксида марганца(IV) (1,63 г, 18,75 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Полученную смесь фильтровали через слой Celite® (фильтрующий материал), с элюированием DCM и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[001177] LC-MS (способ 3B): Rt 1,69 мин.; MS масса/заряд 233,1=[M+H]+

[001178] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,99 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 7,59 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 6,98 (dd, *J*=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,60 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 6,56 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H).

Промежуточное соединение X. 7-(2-Фурил)-2-метилсульфонилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин

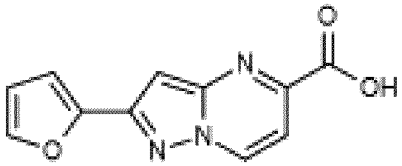
[001179] В раствор 7-(2-фурил)-2-метилсульфанилпиразоло[1,5-a][1,3,5]триазина (промежуточное соединение X5) (361 мг, 1,55 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли mCPBA (1,15 г, 4,66 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Полученную смесь промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и водные промывания повторно экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$ и растворитель удаляли *in vacuo*. Полученное твердое вещество суспендировали в $CHCl_3$,

фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

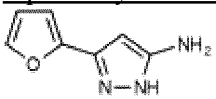
[001180] LC-MS (способ 3A): Rt 1,30 мин.; MS масса/заряд 265,0=[M+H]+

[001181] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,44 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 7,65 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,13 (dd, *J*=3,5, 0,8 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 6,62 (dd, *J*=3,5, 1,8 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H).

Промежуточное соединение Y. 2-(2-Фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновая кислота



Промежуточное соединение Y1. 3-(2-Фурил)-1H-пиразол-5-амин



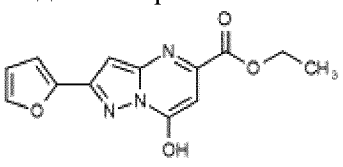
[001182] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, подробно описанной в N. Suryakiran, T. Srikanth Reddy, K. Asha Latha, P. Prabhakar, K. Yadagiri, Y. Venkateswarlu, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 258 (2006) 371-375.

[001183] В раствор 3-(2-фурил)-3-оксо-пропаннитрила (5,0 г, 37 ммоль) и гидрата гидразина (2,15 мл, 44,4 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (240 мкл, 3,7 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок с помощью DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества.

[001184] LC-MS (способ 3B): Rt 0,91 мин.; MS масса/заряд 150,1=[M+H]+

[001185] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,43 (dd, J= 1,8, 0,8 Гц, 1H), 6,57 (dd, J= 3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,46 (dd, J= 3,4, 1,8 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,86 (br s)

Промежуточное соединение Y2. Этил-2-(2-фурил)-7-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат

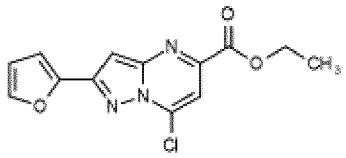


[001186] Указанное в заголовке соединение получали из 3-(2-фурил)-1H-пиразол-5-амина (промежуточное соединение Y1) и диэтилацетилендикарбоксилата аналогично промежуточному соединению A2.

[001187] LC-MS (способ 3A): Rt 1,31 мин.; MS масса/заряд 274,0=[M+H]+

[001188] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,94 (s, 1H), 7,85 (dd, *J*=1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J*=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,66 (dd, *J*=3,4, 1,9 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,41 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,36 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

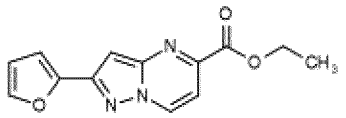
Промежуточное соединение Y3. Этил-7-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



[001189] Указанное в заголовке соединение получали из этил-2-(2-фурил)-7-гидрокси-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение Y2) и $POCl_3$ аналогично промежуточному соединению A3.

[001190] ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,72 (s, 1H), 7,61 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,08 (dd, *J*=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,58 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H), 4,55 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,49 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение Y4. Этил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



[001191] Указанное в заголовке соединение получали из этил-7-хлор-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение Y3) (615 мг, 2,11 ммоль) и 10 вес. % Pd на угле аналогично промежуточному соединению A4.

[001192] LC-MS (способ 8A): Rt 4,07 мин.; MS масса/заряд 258,0=[M+H]+

[001193] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,27 (dd, *J*=7,2, 1,0 Гц, 1H), 7,90 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,53 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,24 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 7,11 (dd, *J*=3,3, 0,8 Гц, 1H), 6,70 (dd, *J*=3,3, 1,8 Гц, 1H), 4,40 (q, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,37 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

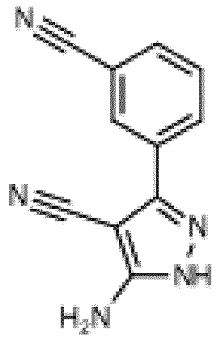
Промежуточное соединение Y. 2-(2-Фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоновая кислота

[001194] В раствор этил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (промежуточное соединение Y4) (405 мг, 1,56 ммоль) в THF (10 мл) добавляли LiOH (74 мг, 3,12 ммоль) в воде (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь подкисляли с помощью 2 M HCl перед удалением THF *in vacuo*. Полученный желтый осадок собирали посредством фильтрации, подвергали азеотропной перегонке с MeOH и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

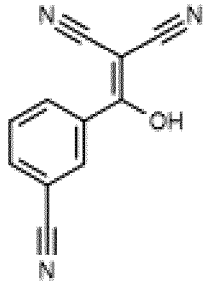
[001195] LC-MS (способ 8A): Rt 3,25 мин.; MS масса/заряд 230,1=[M+H]+

[001196] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,82 (s, 1H), 9,24 (dd, *J*=7,2, 1,0 Гц, 1H), 7,89 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,20 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 7,11 (dd, *J*=3,4, 0,8 Гц, 1H), 6,70 (dd, *J*=3,4, 1,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение Z. 5-Амино-3-(3-цианофенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил



Промежуточное соединение Z1. 2-[(3-Цианофенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил

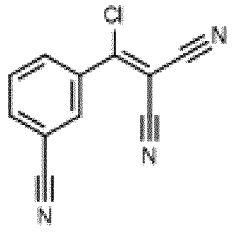


[001197] Раствор пропандинитрила (761 мкл, 12,08 ммоль) и DIPEA (4,21 мл, 24,16 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C перемешивали в течение 30 мин. и затем обрабатывали частями с помощью 3-цианобензоилхлорида (2 г, 12,08 ммоль) в течение 30 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 мин. смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и 2 M HCl (25 мл). Органическую фазу разделяли и промывали с помощью солевого раствора (25 мл), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[001198] LC-MS (способ 3A): Rt 1,55 мин.; MS масса/заряд 194,0=[M-H]-

[001199] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,92-7,90 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,59 (td, 1H). Протон OH не наблюдали.

Промежуточное соединение Z2. 2-[Хлор-(3-цианофенил)метилен]пропандинитрил



[001200] Раствор 2-[(3-цианофенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрила (промежуточное соединение Z1) (2,5 г, 12,81 ммоль) в $POCl_3$ (11,94 мл, 128,09 ммоль) нагревали до 110°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли *in vacuo*. Полученную неочищенную смесь растворяли в EtOAc (100мл) и промывали с помощью насыщ. раствора $NaHCO_3$. Органическую часть разделяли, высушивали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[001201] LC-MS (способ 3A): Rt 1,60 мин.; MS масса/заряд 194=[M-Cl+OH-H]-

[001202] 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,07-8,03 (m, 2H), 7,93 (dt, J= 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H).

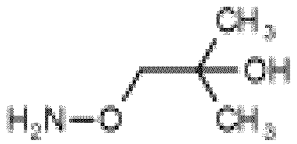
Промежуточное соединение Z. 5-Амино-3-(3-цианофенил)-1H-пиразол-4-карбонитрил

[001203] В раствор 2-[хлор-(3-цианофенил)метилен]пропандинитрила (промежуточное соединение Z2) (2,63 г, 12,31 ммоль) в метаноле (60 мл) при 0°C добавляли гидрат гидразина (2,99 мл, 61,56 ммоль) по каплям и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и очистка неочищенного продукта посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 80%-100% EtOAc в петролейном эфире обеспечивала получение указанное в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

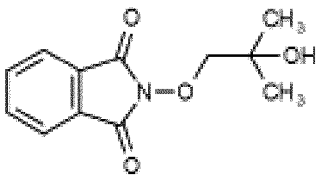
[001204] LC-MS (способ 3A): Rt 1,23 мин.; MS масса/заряд 210=[M+H]+

[001205] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 12,37 (s, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 8,10 (d, J= 7,9 Гц, 1H), 7,87 (d, J= 7,7 Гц, 1H), 7,69 (t, J= 7,7 Гц, 1H), 6,61 (s, 2H).

Промежуточное соединение ZA. 1-Аминоокси-2-метилпропан-2-ол



Промежуточное соединение ZA1. 2-(2-Гидрокси-2-метилпропокси)изоиндолин-1,3-дион



[001206] В 2-гидроксиизоиндолин-1,3-дион (4,98 г, 30,51 ммоль) и триэтиламин (4,64 мл, 33,28 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли 2,2-диметилоксиран (2,5 мл, 27,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 85°C. Через 18 ч. полученную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×70 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью DCM (100 мл) с образованием белого осадка. Белый осадок удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт в сухом состоянии загружали на Celite® и очищали с помощью хроматография на силикагеле с элюированием градиентом 0-10% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения.

[001207] MS18 LC-MS (способ 2A): Rt 0,97 мин.; MS масса/заряд 257,95=[M+Na]+

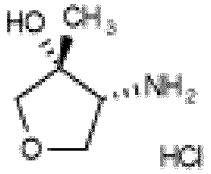
[001208] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,85 (s, 4H), 4,66 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Промежуточное соединение ZA. 1-Аминоокси-2-метилпропан-2-ол

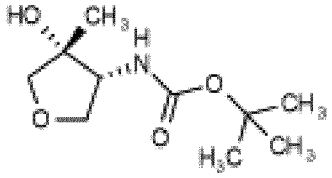
[001209] В раствор 2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)изоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение ZA1) (22,69 г, 90,68 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C добавляли гидрат гидразина (6 мл, 123,33 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт загружали в картридж для SCX Isolute, предварительно смоченный с помощью MeOH и элюировали с помощью 7 M NH_3 в MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

[001210] 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,55 (s, 2H), 1,20 (s, 6H). Способные к обмену протоны не наблюдали.

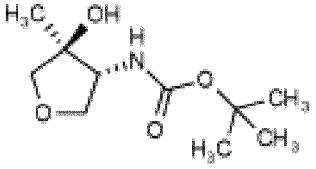
Промежуточное соединение ZB. *цис*-4-Амино-3-метилтетрагидрофуран-3-ола гидрохлорид



Промежуточное соединение ZB1. *цис*-трет-Бутил-N-[4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат и



Промежуточное соединение ZB2. *транс*-трет-Бутил-N-[-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат



[001211] Указанное в заголовке соединение (промежуточное соединение ZB) получали в соответствии с процедурой, подробно описанной P.K. Jadhav, A. Saeed, J.E. Green, V. Krishnan, D.P. Matthews и G.A. Stephenson в WO2013055577.

[001212] Раствор бромида метилмагния (3,4 M в 2-Me-THF, 2,19 мл, 7,45 ммоль) добавляли по каплям посредством шприца в течение 5 мин. к перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(4-оксотетрагидрофуран-3-ил)карбамата (500 мг, 2,48 ммоль) в безводном THF (10 мл) в атмосфере азота при 0°C. После завершения добавления полученный раствор перемешивали при 0°C в течение дополнительных 5 мин. перед удалением ледяной бани и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляли дополнительное количество бромида метилмагния (3,4 M в 2-Me-THF, 1,46 мл, 4,97 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (2,5 мл) и воды 50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические части высушивали над $MgSO_4$,

фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 10-50% EtOAc в смеси 1:1 DCM/гексан обеспечивала получение:

Промежуточное соединение ZB1. *цис*-трет-Бутил-N-[4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамат в виде желтого твердого вещества.

[001213] 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 4,99 (s, 1H), 4,14 (t, J= 8,3 Гц, 1H), 4,00 (d, J= 8,2 Гц, 1H), 3,79 (d, J= 9,8 Гц, 1H), 3,72 (d, J= 9,8 Гц, 1H), 3,57 (t, J= 8,4 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (s, 3H). 1 протон не наблюдали.

[001214] Колонку затем продували 100% EtOAc с получением:

Промежуточное соединение ZB2. *транс*-трет-бутил-N-[-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамата в виде желтого масла.

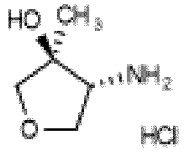
[001215] 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 4,64 (s, 1H), 4,26 (dd, J= 9,2, 6,9 Гц, 1H), 4,07 (q, J= 6,5 Гц, 1H), 3,80 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 3,65 (d, J= 9,3 Гц, 1H), 3,51 (dd, J= 9,2, 5,5 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,32 (s, 3H). 1 протон не наблюдали.

Промежуточное соединение ZB. Гидрохлорид (3R,4R)-4-амино-3-метилтетрагидрофуран-3-ола

[001216] В раствор трет-бутил-N-[(3R,4R)-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамата (96 мг, 0,4400ммоль) (промежуточное соединение ZB1) в 1,4-диоксане (1мл) и MeOH (0,2 мл) медленно добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1,1 мл, 4,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

[001217] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,12-7,96 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 3,98 (dd, J= 9,5, 7,2 Гц, 1H), 3,69 (d, J= 9,2 Гц, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,56-3,55 (m, 1H), 1,32 (s, 3H). 2 x протоны не наблюдали

Промежуточное соединение ZC. Гидрохлорид *транс*-4-Амино-3-метилтетрагидрофуран-3-ола



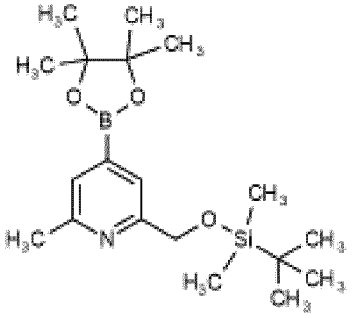
[001218] Указанное в заголовке соединение (промежуточное соединение ZC) получали в соответствии с процедурой, подробно описанной P.K. Jadhav, A. Saeed, J.E. Green, V. Krishnan, D.P. Matthews и G.A. Stephenson в WO2013055577.

[001219] Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-N-[(3R,4S)-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]карбамата (промежуточное соединение ZB2) и 4 н. HCl в 1,4-диоксане аналогично промежуточному соединению ZB.

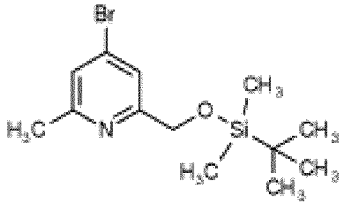
[001220] 1H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 4,27 (dd, J= 10,4, 5,2 Гц, 1H), 3,85-3,75 (m, 3H), 3,52 (dd, J= 5,3, 2,3 Гц, 1H), 1,43 (s, 3H). Способные к обмену протоны не наблюдали.

Промежуточное соединение ZD. Сложный бороновый эфир 6-метил-2-

пиридил)метокси-трет-бутилдиметилсилана



Промежуточное соединение ZD1. 4-Бром-2-[[[(1,1-диметилэтил)диметилсилил]окси]метил]-6метилпиридин



В

[001221] В раствор (4-бром-6-метил-2-пиридил)метанола (2 г, 9,9 ммоль) в DMF (15 мл) при 0°C добавляли имидазол (0,03 мл, 12,87 ммоль) с последующим добавлением трет-бутилдиметилсилилхлорида (1,11 мл, 10,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разделяли между EtOAc (150 мл) и H_2O (150 мл) и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (150 мл), солевым раствором (150 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого полутвердого вещества.

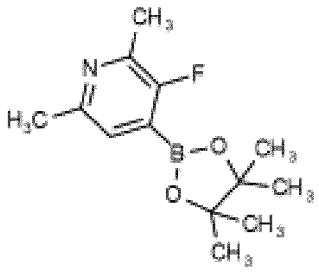
[001222] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,45 (d, J= 0,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Промежуточное соединение ZD. 2-[[[(1,1-Диметилэтил)диметилсилил]окси]метил]-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин

[001223] Раствор (4-бром-6-метил-2-пиридил)метокси-трет-бутилдиметилсилана (промежуточное соединение ZD1) (2,96 г, 9,35 ммоль), бис(пинаколато)дибора (3,56 г, 14,02 ммоль), ацетата калия (5,16 г, 37,39 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (889 мг, 1,22 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл) нагревали до 80°C в течение ночи. Полученную смесь концентрировали *in vacuo,* повторно растворяли в DCM/гексане и фильтровали через Celite® (фильтрующий материал), с элюированием гексаном. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[001224] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,46 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,30 (s, 12H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

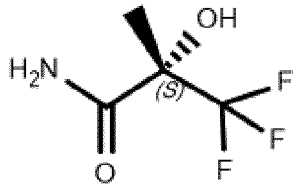
Промежуточное соединение ZE. 3-Фтор-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



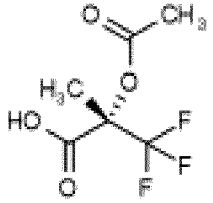
[001225] Смесь 4-бром-3-фтор-2,6-диметилпиридина (350 мг, 1,72 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (523 мг, 2,06 ммоль) и ацетата калия (505 мг, 5,15 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) дегазировали в потоке азота. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (126 мг, 0,17 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтровали через Celite® (фильтрующий материал), с элюированием с помощью EtOAc (2×30 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

[001226] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,20 (d, J= 3,8 Гц, 1H), 2,40-2,32 (m, 6H), 1,23 (s, 12H).

Промежуточное соединение ZF. (2S)-3,3,3-Трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамид



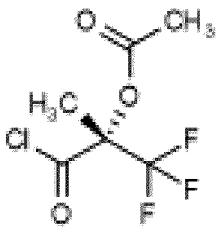
Промежуточное соединение ZF1. (2S)-2-Ацетокси-3,3,3-трифтор-2-метилпропановая кислота



[001227] Ацетилхлорид (90 мкл, 1,27 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору (2S)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты (100 мг, 0,63 ммоль) в безводном THF (6 мл) при 0°C в атмосфере азота. Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

[001228] 1H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ 3,87-3,81 (m, 3H), 1,95-1,89 (m, 3H). Протон карбоновой кислоты не наблюдали.

Промежуточное соединение ZF2. [(1R)-1-Хлоркарбонил-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]ацетат



[001229]

[001230] Оксалилхлорид (60 мкл, 0,71 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору (2S)-2-ацетокси-3,3,3-трифтор-2-метилпропановой кислоты (промежуточное соединение ZF1) (121 мг, 0,6 ммоль) и DMF (1 капля) в безводном THF (5 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали и обеспечивали нагревание до 5°C в течение периода 1 ч. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

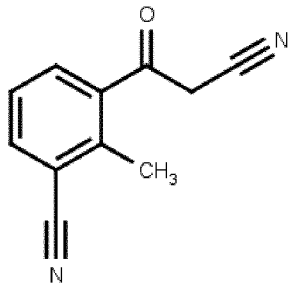
[001231] 1H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ 3,78-3,71 (m, 3H), 1,89-1,82 (m, 3H).

Промежуточное соединение ZF. (2S)-3,3,3-Трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамид

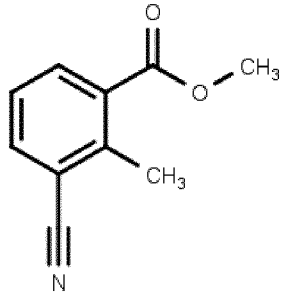
[001232] 0,4 М раствор аммиака в THF (7,44 мл, 2,97 ммоль) добавляли посредством шприца в охлажденный (0°C) перемешиваемый раствор [(1R)-1-хлоркарбонил-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]ацетата (промежуточное соединение ZF2) (130 мг, 0,59 ммоль) в безводном THF (3 мл) в атмосфере азота. Реакционной смеси обеспечивали нагревание до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* и очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 5% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

[001233] 1H ЯМР (500 МГц, CDCl3) δ 6,14 (br s, 1H), 5,69 (br s, 1H), 3,95 (s, 1H), 1,63 (s, 3H).

Промежуточное соединение ZG. 3-(2-Цианоацетил)-2-метилбензонитрил



Промежуточное соединение ZG1. Метил-3-циано-2-метилбензоат



[001234] В колбу добавляли метил-3-бром-2-метилбензоат (21 г, 91,7 ммоль), гексацианоферрат(II) тригидрат калия (9,7 г, 22,9 ммоль), Na_2CO_3 (9,7 г, 91,7 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (102 мг) в N, N-диметилацетамиде (100 мл). Смесь дегазировали в атмосфере азота и реакционную смесь нагревали при 120° С в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество $Pd(OAc)_2$ (205,82 мг, 0,9200 ммоль) и гексацианоферрата(II) тригидрата калия (2 г, 4,73 ммоль) в реакционную смесь и смесь перемешивали при 120°С. Через дополнительных 4,5 ч. добавляли дополнительное количество $Pd(OAc)_2$ (205,82 мг, 0,9200 ммоль) и гексацианоферрата(II) тригидрата калия (2 г, 4,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°С в течение дополнительных 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (150 мл). Взвесь фильтровали, промывали собранное твердое вещество этилацетатом (2×50 мл). Фильтрат промывали 50% солевым раствором (3×100 мл) перед высушиванием над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Тонкие иглы, образованные из неочищенной смеси, которую собирали посредством фильтрации, промывали с помощью диэтилового эфира (3×5 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. Дополнительный материал может быть получен путем концентрирования объединенных фильтратов и сбора образованных твердых веществ посредством фильтрации.

[001235] LC-MS (способ 5B): Rt 2,36 мин.; ионизацию не наблюдали.

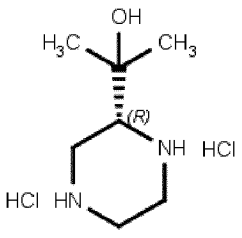
[001236] ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,07 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J= 7,8 Гц, 1H), 7,52 (t, J= 7,8 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

Промежуточное соединение ZG. 3-(2-Цианоацетил)-2-метилбензонитрил

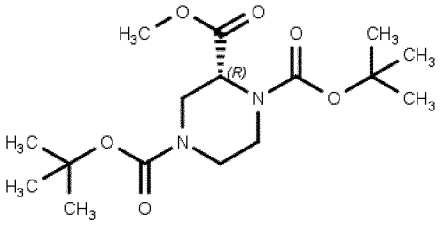
[001237] В раствор ацетонитрила (2,97 мл, 56,86 ммоль) в THF (50 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле) (2,08 г, 52,12 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Раствор метил-3-циано-2-метилбензоата (промежуточное соединение ZG1) (8,3 г, 47,38 ммоль) в THF (20 мл) затем добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образованный осадок собирали посредством фильтрации и промывали с помощью THF (2×10 мл). Твердое вещество добавляли в воду (75 мл) перед тем, как 2 М водн. раствор HCl добавляли для подкисления раствора. Кремовый осадок затем собирали с помощью фильтрации, промывали с помощью воды (2×20 мл) и концентрировали *in vacuo* из MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде кремового твердого вещества.

[001238] LC-MS (способ 3A): Rt 1,40 мин.; MS масса/заряд 183,1=[M-H]-

Промежуточное соединение ZH. Дигидрохлорид 2-[(2R)-пиперазин-2-ил]пропан-2-ола



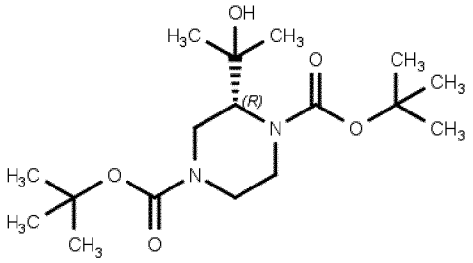
Промежуточное соединение ZH1. 1,4-Ди-трет-бутил-2-метил-(2R)-пиперазин-1,2,4-трикарбоксилат



[001239] Смесь ди-трет-бутилдикарбоната (982,75 мг, 4,5 ммоль), 1-трет-бутил 2-метил-(2R)-пиперазин-1,2-дикарбоксилата (1,0 г, 4,09 ммоль) и триэтиламина (0,8 мл, 5,73 ммоль) в DCM (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали с помощью NaHCO3 (40 мл). Органическую фазу высушивали над MgSO4 и концентрировали **in vacuo** с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла, которое затвердевало при отстаивании.

[001240] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 4,62-4,50 (m, 1H), 4,28 (dd, J=31,6, 13,8 Гц, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,22-2,67 (m, 4H), 1,42-1,33 (m, 18H).

Промежуточное соединение ZH2. Ди-трет-бутил-(2R)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат



[001241] В раствор 1,4-ди-трет-бутил-2-метил-(2R)-пиперазин-1,2,4-трикарбоксилата (промежуточное соединение ZH1) (1,65 г, 4,79 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C добавляли MeMgCl (3 M в THF) (3,99 мл, 11,98 ммоль) по каплям. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали при данной температуре в течение 3 ч. Добавляли NH_4Cl (30 мл) осторожно и THF удаляли *in vacuo*. Водн. фракцию экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл) и объединенные органические экстракты высушивали над MgSO4 и концентрировали **in vacuo**. Очистка посредством хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 1-2% MeOH в DCM обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла.

[001242] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 4,40 (s, 1H), 3,98-3,51 (m, 4H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,99-2,84 (m, 1H), 1,39 (m, 18H), 1,20-0,94 (m, 6H).

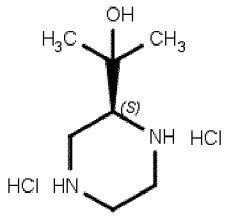
Промежуточное соединение ZH. Дигидрохлорид 2-[(2R)-пиперазин-2-ил]пропан-2-ола

[001243] В раствор ди-трет-бутил-(2R)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (промежуточное соединение ZH2) (795, мг, 2,31 ммоль) в MeOH (15 мл)

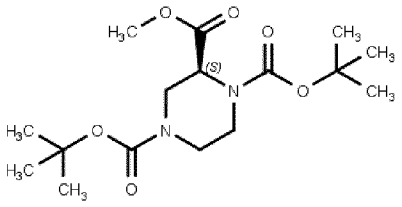
добавляли HCl (4 н. в диоксане) (3,46 мл, 17,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество HCl (4 н. в диоксане) (3,46 мл, 17,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч. перед концентрацией **in vacuo** с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

[001244] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10,04-8,95 (m, 4H), 5,57 (s, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,49-3,38 (m, 2H), 2,99 (t, J=12,8 Гц, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

Промежуточное соединение ZI. Дигидрохлорид 2-[(2S)-пиперазин-2-ил]пропан-2-ола



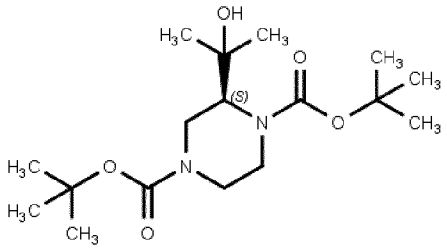
Промежуточное соединение ZI1. 1,4-Ди-трет-бутил-2-метил-(2S)-пиперазин-1,2,4-трикарбоксилат



[001245] указанное в заголовке соединение получали аналогично 1,4-ди-трет-бутил 2-метил-(2R)-пиперазин-1,2,4-трикарбоксилату (промежуточное соединение ZH1) с применением 1-трет-бутил-2-метил-(2S)-пиперазин-1,2-дикарбоксилата и ди-трет-бутилдикарбоната.

[001246] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 4,56 (d, J=37,3 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=31,7, 13,8 Гц, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,23-2,72 (m, 4H), 1,44-1,31 (m, 18H).

Промежуточное соединение ZI2. Ди-трет-бутил-(2S)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат



[001247] Указанное в заголовке соединение получали аналогично ди-трет-бутил-(2R)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилату (промежуточное соединение ZH2) с применением 1,4-ди-трет-бутил-2-метил-(2S)-пиперазин-1,2,4-трикарбоксилата (промежуточное соединение ZI1) и MeMgBr.

[001248] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 4,39 (s, 1H), 4,03-3,43 (m, 4H), 3,17-3,04 (m, 2H), 3,01-2,82 (m, 1H), 1,39 (s, 18H), 1,17-1,01 (m, 6H)

Промежуточное соединение ZI. Дигидрохлорид 2-[(2S)-пиперазин-2-ил]пропан-2-ола

[001249] Указанное в заголовке соединение получали аналогично дигидрохлориду 2-[(2R)-пиперазин-2-ил]пропан-2-ола (пример ZH) с применением ди-трет-бутил-(2S)-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1,4-дикарбоксилата (промежуточное соединение ZI2) и 4 M HCl в диоксане.

[001250] 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,67 (s, 2H), 9,41 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 3H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,98 (t, J=12,8 Гц, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Биологический пример 1. Анализ связывания времяразрешенного флуоресцентного индуктивно-резонансного переноса энергии (TRFRET) с аденозиновым рецептором.

[001251] Все эксперименты по связыванию FRET проводились при комнатной температуре в белых 384-луночных планшетах в буфере для связывания, содержащем 1x LabMed (Cisbio, Франция), 100 мкг/мл сапонина, 1% DMSO и 0,02% плюроновой кислоты. Связывание флуоресцентно меченого антагониста аденозинового рецептора XAC (CA200645, акцептор FRET) с мечеными тербием аденозиновыми рецепторами A1, A2a, A2b и A3 (доноры FRET) было обнаружено с помощью FRET с временным разрешением из-за непосредственной близости донора и акцептора в связующем событии. Для исследования способности немеченых тестируемых соединений связываться с аденозиновыми рецепторами A1, A2a, A2b и A3 были построены кривые доза-ответ, которые определяли способность диапазона концентраций ингибировать связывание 30 нМ CA200645 с рецептором A2b и 100 нМ CA200645 с рецептором A1, A2a и A3.

[001252] Серийное разведение (разведения 1:3) тестируемых соединений в чистом DMSO и перенос 400 нл образца тестируемого соединения в планшет для анализа проводили с использованием Mosquito (TTP Labtech, Великобритания). Образцы соединения инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре с фиксированной концентрацией CA200645, определенной для каждого рецептора (см. выше), и клеточными мембранами CHO, содержащими аденозин человека A1 (0,5 мкг/лунка), A2a (0,3 мкг/лунка), A2b (1 мкг/лунка) или A3 (1 мкг/лунка) рецептора в 40 мкл буфера для анализа. Общее и неспецифическое связывание CA200645 определяли в отсутствие и в присутствии 10 мкМ XAC соответственно. После 2-часовой инкубации уровень связывания CA200645 определяли на Pherastar FSX (BMG Labtech, Германия) с использованием стандартных настроек TR-FRET. Донор тербий возбуждали тремя вспышками лазера при длине волны 337 нм, а излучение донора и акцептора регистрировали при длинах волн 620 нм и 665 нм соответственно. Соотношения FRET были получены путем умножения значения соотношения акцептор/донор на 10 000. Специфическое связывание определяли путем

вычитания коэффициента FRET неспецифического связывания из коэффициента FRET общего связывания. Кривые IC50 соединения анализировали с помощью GraphPad Prism 7.0 (GraphPad, США) и значения аффинности Ki определяли из полученных значений IC50 по методу Ченга и Прусоффа. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Номер примера	**Ki для A2a (нМ)**	**Ki для A2b (нМ)**	**Ki для A1 (нМ)**	**Ki для A3 (нМ)**
1	2,1	2	3	147
1.1	146,8	239	95	613
1.2	13,9	29	20	646
1.3	74,8	16	197	>1000
1.4	2,6	4	66	>1000
1.6	2,2	9	37	>1000
2	3,9	67	366	>1000
2.1	0,4	3	21	>1000
2.2	0,5	45	5	>1000
2.3	0,6	4	21	1279
2.4	0,7	2	53	>1000
2.5	0,9	1	24	>1000
2.6	1,0	12	87	>1000
2.7	1,3	57	76	>1000
2.8	1,3	3	62	>1000
2.9	1,4	19	31	>1000
2.10	1,4	10	119	1550
2.11	1,5	34	176	>1000
2.12	1,5	22	87	2326
2.13	71,4	1309	1393	>1000
2.14	1,5	8	29	>1000
2.15	2,0	239	896	>1000
2.16	2,1	4	232	>1000
2.17	2,4	6	45	>1000
2.18	2,6	10	192	2434
2.19	2,8	21	32	>1000
2.20	3,4	18	263	>1000
2.21	4,6	19	178	>1000

2.22	6,2	48	109	>1000
2.23	6,4	3	55	>1000
2.24	6,9	58	255	2559
2.25	7,5	27	674	>1000
2.26	7,7	23	366	>1000
2.27	10,7	43	317	>1000
2.28	11,6	2	81	>1000
2.29	11,8	21	124	>1000
2.30	15,8	55	450	>1000
2.31	15,8	70	551	>1000
2.32	17,1	102	593	>1000
2.33	22,5	212		1996
2.34	22,5	163	234	>1000
2.35	23,3	259	305	2528
2.36	25,1	430	179	>1000
2.37	26,5	9	1415	>1000
2.38	45,3	346	837	>1000
2.39	1,4	2	241	>1000
2.40	5,7	23	145	>1000
2.41	1,7	2	82	>1000
2.42	0,5	4	149	>1000
3	0,6	1	74	>1000
3.1	2,2	5	58	2595
3.2	12,0	113		>1000
3.3	0,3	2	6	>1000
3.4	0,4	2	56	2451
4	0,1	3	15	>1000
4.1	38,5	163	522	>1000
4.2	1,2	34	32	>1000
4.3	1,2	3	8	>1000
4.4	3,2	149	1102	>1000
4.5	4,2	25	189	>1000
4.6	5,1	4	230	>1000
4.7	13,9	6	213	>1000

4.8	0,5	6	7	>1000
4.9	1,1	12	5	>1000
4.10	3,3	12	43	>1000
4.11	6,8	1	53	>1000
5	0,8	9	296	>1000
5.1	0,1	16	477	>1000
5.2	0,2	24	294	>1000
5.3	0,3	20	224	>1000
5.4	1,3	19	107	>1000
5.5	1,7	55	200	>1000
5.6	4,6	16	303	>1000
5.7	14,8	10	135	>1000
5.8	5,7	41	418	>1000
6	0,1	6	57	945
6.1	11,7	53	664	>1000
6.2	0,3	10	122	2308
6.3	0,3	3	127	>1000
6.4	0,6	30	402	1825
6.5	0,9	7	361	>1000
6.6	0,9	35	390	>1000
6.7	1,4	5	174	>1000
6.8	8,3	39	522	2551
6.9	0,9	2	232	>1000
6.10	2,5	24	581	>1000
6.11	0,1	3	32	379
6.12	3,7	6	105	>1000
6.13	1,7	17	424	>1000
6.14	1,1	60	231	>1000
6.15	0,7	3	115	>1000
6.16	5,9	54	346	>1000
6.17	0,5	3	110	>1000
6.18	4,2	13	125	>1000
6.19	0,3	22	456	>1000
6.20	0,7	19	204	>1000

6.21	0,1	17	252	>1000
6.22	0,1	5	61	1907
6.23	0,4	74	223	>1000
7	0,4	5	143	>1000
7.1	2,0	17	245	>1000
7.2	2,6	3	458	>1000
7.3	2,9	15	44	>1000
7.4	4,1	119	833	>1000
7.5	5,5	5	612	>1000
7.6	6,8	13	672	>1000
7.7	14,9	12	413	>1000
7.8	2,4	10	160	>1000
7.9	0,6	2	160	>1000
7.10	4,3	19	181	>1000
7.11	4,9	3	137	>1000
7.12	44,3	20	459	>1000
7.13	6,3	28	160	>1000
7.14	2,8	32	249	>1000
7.15	22,1	25	703	>1000
7.16	17,7	54	418	>1000
7.17	16,4	68	279	>1000
7.18	1,0	14	20	>1000
7.19	0,1	4	20	1415
8	9,9	41	291	>1000
9	94,0	426		>1000
10	0,4	19	236	>1000
12	144,6	240		>1000
12.1		1575		1740
12.2	2,9	21	5	56
12.3		2307		>1000
12.4	0,1	12	148	1555
12.5		1510	2384	1577
12.6	1,0	75	251	690
12.7	27,4	792	725	154

12.8	3,4	177	575	>1000
12.9	0,1	6	47	860
13	67,1			>1000
14	218,0			>1000
15	1,2	9	46	1917
16	13,7	1	303	1178
16.1	1,4	8	116	2595
17	17,9	101	136	>1000
18	9,7	16	54	>1000
19	0,3	4	16	2605
20	11,6	22	573	>1000
20.1	116,0	626	2526	>1000
21	81,5	102	2442	>1000
22	1,0	34	141	>1000
23	0,6	53	42	>1000
23.1	1,3	143	147	>1000
23.2	1,9	168	280	>1000
23.3	10,1	29	394	>1000
23.4	10,2	90	163	1976
24	0,6	16	216	>1000
24.1	3,3	29	9	1653
24.2	12,5	25		>1000
24.3	50,8	91		>1000
26	146,7	409	6	2431
26.1	1,5	2	17	2358
26.2	6,2	18	123	2520
26.3	7,2	12	44	2600
26.4	10,1	16	6	578
26.5	105,5	1200	89	749
27	1,8	2	4	>1000
27.1	9,2	43	62	>1000
27.2	13,3	39	17	>1000
27.4	54,1	519	583	>1000
27.5	359,6	108	46	>1000

28	359,2	2458	1124	>1000
29	15,2	56	144	>1000
30	0,8	5	57	>1000
30.1	1,3	5	26	>1000
30.2	31,5	49	130	>1000
30.3	1,8	14	47	>1000
30.4	7,8	73	103	>1000
30.5	8,4	28	262	>1000
31	10,4	2	96	>1000
31.1	10,8	15	200	>1000
31.2	4,6	6	238	>1000
31.3	4,6	5	151	>1000
31.4	9,8	13	112	>1000
32	17,4	53	800	>1000
32.1	0,2	1	10	115
32.2	0,8	5	29	>1000
33	13,1	28	118	>1000
33.1	14,9	62	184	>1000
33.2	15,2	159	126	>1000
33.3	28,6	710	67	>1000
33.4	48,6	120	254	>1000
33.5	91,9	17	124	>1000
33.6	134,0	61	898	>1000
33.7	439,7	416	1796	>1000
35	4,5	122	4	5
36	175,1	1784		>1000
37	0,3	22	5	186
37.1	13,3	46	45	2093
37.2	19,2		103	1934
37.3	22,6		262	>1000
37.4	29,8	1752	38	771
37.5	33,2	1097	133	1738
37.6	45,4		363	>1000
37.7	49,3		154	7849

37.8	62,4		426	>1000
37.9	69,5	36	398	>1000
37.10	76,0	5043	1762	2881
37.11	171,4		2167	2722
37.12	309,6	1322	319	923
38	10,5	971	158	1012
39	38,9		2578	>1000
39.1	126,6		1345	>1000
40	93,6	5499	1947	1767
41	237,3	2230	1568	5141
42	344,5	3062	313	>1000
42.1	410,1	4447	680	>1000
43	16,4	1863	278	>1000
44	3,4	2846	141	25
45	0,5	74	6	73
46	2,7	257	146	1274
47	5,2	483	174	510
48	16,6	1175	137	41
49	147,4	2224	172	3957
50	150,9		459	3071
51	24,1	2552	125	2117
51.1	26,5	1422	322	>1000
51.2	54,9		104	>1000
52	114,4		1149	>1000
53	27,7		214	618
53.1	48,6	129	34	174
54	34,7		18	68
54.1	102,3		856	6180
55	43,1	2370		>1000
55.1	103,0	1744	355	8464
55.2	243,6	1705	284	4181
56	140,6	2696	521	>1000
57	24,7	1490	236	1872
58	2,0		83	>1000

59	17,5		1034	3677
60	33,9	4600	27	1001
61	37,9		42	4923
62	365,1			>1000
63	49,1		24	65
64	7,5	508	16	41
65	407,2		2481	>1000
66	44,7	384	59	>1000
66.1	72,0	1201		>1000
66.2	283,8	2158		25
66.3	491,9	2426	102	191
66.4	705,8		803	2899
67	120,4	7472		>1000
68	572,2			>1000
69	141,2	10000		>1000
70	2,2	181	2	5
71	197,5	3862		>1000
72	30,9	116	0,3	92
74	586,9	6243	649	160
75	153,3	1455	1142	1741
76	116,4	2430	2538	3391
77	46,4		1434	135
79	145,9	34	14	2075
80	155,0	4463	988	>1000
81	201,8		1259	>1000
82	665,4		4327	>1000
83	694,2			>1000
84	160,1		389	231
85	493,4		366	>1000
87	23,6		2282	>1000
87.1	16,3		213	>1000
88	35,7	63	29	536
90	12,3	80	1842	>1000
91	0,2	71	102	1040

92	0,4	37	107	1467
92.1	0,5	4	222	>1000
92.2	1,6	25	324	>1000
92.3	2,0	7	212	>1000
92.4	4,4	23	362	>1000
92.5	9,2	17	438	>1000
92.6	0,7	22	167	>1000
92.7	27,6	3	158	>1000
92.8	0,6	14	70	>1000
92.9	1,0	26	150	>1000
92.10	0,5	117	591	>1000
92.11	1,5	21	217	>1000
92.12	0,8	44	274	>1000
92.13	1,0	101	282	>1000
92.14	0,4	10	79	>1000
92.15	0,3	19	150	599
92.16	0,7	59	232	>1000
92.17	1,1	28	246	>1000
92.18	0,7	51	28	>1000
92.19	19,2	115	179	>1000
92.20	1,2	37	301	>1000
92.21	0,7	17	288	>1000
92.22	0,6	29	204	>1000
92.23	3,4	35	1119	>1000
92.24	1,3	23	347	>1000
92.25	5,4	69	634	>1000
92.26	5,8	22	175	>1000
92.27	6,6	16	210	>1000
92.28	3,2	64	345	>1000
92.29	1,9	34	412	>1000
92.30	0,8	36	361	>1000
92.31	2,1	57	333	>1000
92.32	2,9	24	459	>1000
92.33	13,0	57	652	>1000

92.34	1,5	32	428	>1000
93	11,1	1	307	1787
94	1,0	3	124	>1000
94.1	1,8	14	99	>1000
94.2	1,2	7	81	2049
94.3	2,0	15	184	>1000
94.4	1,7	13	79	>1000
94.5	3,7	20	145	>1000
95	2,7	31	146	>1000
96	0,5	7	143	>1000
97	1,5	21	260	>1000
98	0,4	9	87	655
99	0,4	35	99	>1000
100	0,4	28	64	>1000
101	5,0	13	1514	>1000
101.1	4,3	38	1238	>1000
102	0,5	32	233	>1000
103	0,3	22	298	>1000
104	0,9	330	735	>1000
104.1	1,2	111	398	>1000
105	127,3	378	776	>1000
105.1	8,0	50	692	>1000
105.2	1,7	18	35	>1000

Биологический пример 2. Обратный анализ NECA стимулированного с помощью CD3/CD28 высвобождения IL-2 в PBMC человека

[001253] Кровь брали у здоровых добровольцев с использованием цитрата натрия в качестве антикоагулянта (конечная концентрация 0,3%). После центрифугирования крови над Histopaque-1077 PBMC собирали с интерфейса Histopaque/плазма крови и дважды промывали в PBS (300 г в течение 10 минут при комнатной температуре). Клетки высевали по 50 000 клеток/лунка в 150 мкл RPMI/10% FCS в 96-луночные планшеты для культивирования клеток, предварительно покрытые 1 мкг/мл антитела против CD3. К клеткам добавляли 50 мкл разбавленной смеси соединений для получения конечных концентраций 1 мкг/мл антитела против CD28, 1 мкМ NECA и 0,003-10 мкМ антагониста аденозинового рецептора. Планшеты инкубировали в течение 24 часов при 37°C во влажном инкубаторе. Супернатант культуры тестировали на уровни IL-2 с использованием набора для культивирования тканей IL-2 человека (Meso Scale Discovery). Данные для

кривых доза-ответ рассчитывали как % ингибирования со 100% ингибированием, определенным для контрольных лунок без агонистов (+CD3/28 -NECA). Результаты показаны в таблице 2.

Таблица 2

Пример	IC50 для IL-2 (мкМ)
1	0,305
1.4	0,037
1.6	0,057
2	0,084
2.1	0,012
2.3	0,012
2.4	0,032
2.8	0,041
2.9	0,019
2.10	0,048
2.11	0,005
2.12	0,032
2.15	0,059
2.16	0,007
2.18	0,046
2.20	0,068
2.21	0,031
2.23	0,024
2.24	0,092
3	0,017
3.1	0,023
3.3	0,001
3.4	0,100
4	0,008
4.2	0,054
4.5	0,012
5	0,023
5.1	0,020
5.2	0,004

5.5	**0,021**
5.6	**0,016**
6	**0,002**
6.2	**0,008**
6.4	**0,006**
6.9	**0,010**
6.13	**0,032**
6.14	**0,018**
6.15	**0,014**
6.18	**0,093**
6.19	**0,026**
6.20	**0,0363**
6.21	**0,0013**
6.22	**0,0025**
6.23	**0,0057**
7	**0,034**
7.2	**0,070**
7.3	**0,172**
7.9	**0,004**
7.14	**0,142**
7.18	**0,019**
7.19	**0,004**
10	**0,006**
12.2	**0,022**
12.4	**0,004**
12.6	**0,009**
12.8	**0,035**
12.9	**0,002**
15	**0,002**
16.1	**0,077**
23	**0,020**
23.1	**0,083**
23.2	**0,025**
24	**0,051**

26.1	**0,032**
26.2	**0,069**
27.1	**0,036**
30	**0,021**
30.3	**0,050**
32.1	**0,009**
32.2	**0,016**
35	**0,408**
37	**0,013**
37.1	**0,477**
44	**0,501**
45	**0,107**
46	**0,060**
47	**0,140**
48	**1,886**
51	**0,073**
51.1	**0,016**
53	**0,128**
58	**0,118**
64	**0,146**
66	**0,869**
70	**0,177**
72	**0,565**
87	**0,057**
92	**0,004**
92.1	**0,014**
92.2	**0,017**
92.3	**0,011**
92.4	**0,033**
94	**0,027**
94.1	**0,026**
94.2	**0,020**
94.4	**0,014**
94.5	**0,016**

96	**0,010**
97	**0,038**
98	**0,003**
102	**0,016**
103	**0,024**
104	**0,010**
104.1	**0,004**
105.1	**0,033**

Биологический пример 3. Измерение pCREB в CD8+Т-клетках в цельной крови человека

[001254] Гепаринизированную цельную кровь человека предварительно инкубировали при 37°C с серийными разведениями антагонистов A2a в течение 20 мин. и ингибитора фосфодиэстеразы ролипрамом для амплификации ответа pCREB. Затем добавляли агонист аденозинового рецептора NECA в конечной концентрации 3 мкМ и после 60-минутной инкубации кровь фиксировали и эритроциты лизировали. Лейкоциты выделяли, пермеабилизировали и окрашивали непосредственно конъюгированными флуоресцентными антителами к фосфо-CREB (Alexa Fluor 488) и CD8 (Alexa Fluor 647), а уровень фосфо-CREB в CD8+ Т-клетках измеряли с помощью FACS с использованием проточного цитометра BD Accuri C6. Результаты показаны в таблице 3.

Таблица 3

Пример	**IC50 для pCREB (мкМ)**
1	**2,01**
1.4	**0,59**
1.6	**0,25**
2	**0,42**
2.1	**1,44**
2.3	**1,25**
2.4	**2,82**
2.8	**0,61**
2.9	**0,07**
2.10	**1,19**
2.11	**1,33**
2.12	**4,19**
2.15	**0,92**
2.16	**0,39**
2.18	**1,87**

2.20	**0,66**
2.21	**1,24**
2.23	**0,57**
2.24	**2,76**
3	**0,75**
3.1	**0,56**
3.3	**0,21**
3.4	**0,26**
4	**1,57**
4.2	**2,03**
4.5	**1,06**
5	**1,82**
5.1	**2,86**
5.2	**0,28**
5.6	**8,54**
6	**0,03**
6.2	**0,83**
6.4	**0,43**
6.9	**0,16**
6.11	**0,02**
6.13	**0,39**
6.14	**0,37**
6.15	**0,24**
6.18	**1,69**
6.19	**0,47**
6.20	**0,56**
6.21	**0,43**
6.22	**0,10**
6.23	**0,33**
7	**0,28**
7.2	**1,07**
7.3	**1,80**
7.9	**0,07**
7.14	**1,93**

7.18	**0,47**
7.19	**0,10**
10	**0,08**
12.2	**0,52**
12.4	**0,15**
12.6	**0,37**
12.8	**0,35**
12.9	**0,08**
15	**0,38**
16.1	**1,05**
23	**0,39**
23.1	**1,01**
23.2	**0,26**
24	**3,63**
26.1	**0,46**
26.2	**2,54**
27.1	**0,74**
30	**0,64**
30.3	**0,12**
32.1	**1,18**
32.2	**0,49**
37	**1,46**
91	**0,34**
92	**0,02**
92.1	**0,11**
92.2	**0,35**
92.3	**0,26**
92.4	**0,83**
92.10	**0,15**
92.11	**2,10**
92.12	**0,15**
92.13	**0,10**
92.14	**0,06**
92.21	**0,11**

92.22	**0,37**
92.24	**0,33**
92.34	**0,14**
94	**1,72**
94.1	**0,75**
94.2	**0,53**
94.4	**0,15**
94.5	**0,59**
96	**0,36**
97	**0,58**
98	**0,36**
102	**0,14**
103	**0,03**
104	**0,19**
104.1	**0,03**
105.1	**0,89**

ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Sukari A Nagasaka M Al-Hadidi A and Lum LG (2016). .Anticancer Res **36**(11):5593-5606.

2. Vijayan D, Young A, Teng MWL, and Smyth MJ (2017), Nat Rev Cancer. **17**(12):709-724.

3. Houthuys, E, Marillier R, Deregnaucourt, T, Brouwer, M, Pirson, R, Marchante, J , et al (2016). SITC 2017 Conference, Maryland.

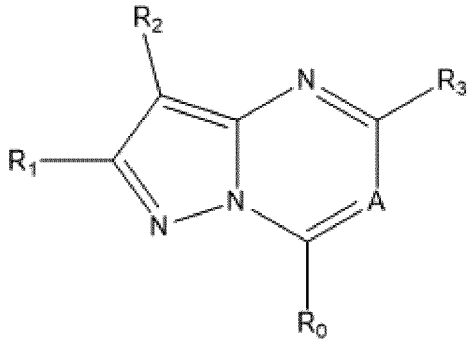
4. Gao ZW, Dong K, Zhang HZ (2014). "The roles of CD73 in cancer". *Biomed Res Int*: 2014:460654.

5. Loi S, Pommey S, Haibe-Kains B, Beavis PA, Darcy PK, Smyth MJ, et al. (2013), "CD73 promotes anthracycline resistance and poor prognosis in triple negative breast cancer" *Proc Natl Acad Sci U S A.*;**110**(27):11091-6.

6. Deaglio S, Dwyer KM , Gao W, Friedman D, Usheva A, Erat A et al (2007). *J. Exp Med.*. **204**, No. 6, June 11, 2007 1257-1265

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, характеризующиеся структурой формулы Ia, показанной ниже:



I,

где:

R_0 представляет собой водород или дейтерий;

R_1 выбран из арила или гетероарила,

где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1Z}, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, $(CH_2)_{q1}OR_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)OR_{1B}$, $(CH_2)_{q1}OC(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}C(O)N(R_{1C})R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}N(R_{1C})C(O)R_{1B}$, $(CH_2)_{q1}S(O)_pR_{1B}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{q1}SO_2N(R_{1C})R_{1B}$ или $(CH_2)_{q1}N(R_{1C})SO_2R_{1B}$,

и где q1 равняется 0, 1, 2 или 3, и каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

R_2 выбран из водорода, циано, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)галогеналкила, $C(O)OR_{2A}$, $C(O)NR_{2A}R_{2B}$, арила, гетероарила, (2-6C)алкенила, (2-6C)алкинила или (1-4C)алканоила;

где каждый из R_{2A} и R_{2B} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила,

или в группе $CONR_{2A}R_{2B}$ R_{2A} и R_{2B} соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют гетероциклическое кольцо, и

где любая из алкильной, алкенильной, алкинильной, алканоильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной групп (образованных R_{2A} и R_{2B}) необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, (1-4C)аминоалкила, циано, $(CH_2)_{q2}NR_{2D}R_{2E}$, $(CH_2)_{q2}OR_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)OR_{2D}$, $(CH_2)_{q2}OC(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{2E})R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}N(R_{2E})C(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{2D}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{2E})R_{2D}$ или $(CH_2)_{q2}N(R_{2E})SO_2R_{2D}$, где q2 равняется 0, 1, 2 или 3; и где каждый из R_{2D} и R_{2E} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

R_3 выбран из водорода, галогена, циано или группы формулы

-L-Y-L_q-Q,

где:

L отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $C(O)N(R_a)O$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $C(=NR_y)N(R_a)$, $N(R_a)C(=NR_y)$, $N(R_a)C(=NR_y)N(R_b)$, $S(O)_2N(R_a)$, $N(R_a)SO_2$, $N(R_a)SO_2N(R_b)$ или $C(O)N(R_a)SO_2$, где каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила, и R_y выбран из водорода, (1-4C)алкила, нитро или циано;

L_q отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкокси, галогена, циано, амино или оксо; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-8)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)аминоалкила, (1-4C)гидроксиалкила, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c, R_d и R_e независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила; или

R_c и R_d соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, ди[(1-4C)алкил]амино, амино, циано или гидрокси; и/или

Q необязательно замещен одной или несколькими группами формулы

$-L_1-L_{Q1}-W_1$,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)N(R_g)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$, $N(R_f)SO_2$, где каждый из R_f и R_g независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

W_1 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, циано, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-6C)циклоалкила, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_sNR_iR_h$ (где s равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_h и R_i

независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

и где любой из алкильного, алкокси-, арильного, гетероарильного, гетероциклильного или циклоалкильного фрагментов в замещающей группе, которая присутствует в W_1, необязательно дополнительно замещен одной или несколькими галогеновыми, (1-4C)алкильными, (1-4C)галогеналкильными, (1-4C)галогеналкокси-, (1-4C)алкокси-, (1-4C)алкиламино-, ди[(1-4C)алкил]амино-, амино-, циано- или гидроксигруппами; или

R_h и R_i соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, ди[(1-4C)алкил]амино, амино, циано или гидрокси;

A выбран из CR_4 и N,

где R_4 представляет собой водород, галоген или (1-4C)алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)аминоалкила, циано, $(CH_2)_{qa}NR_{4A}R_{4B}$, $(CH_2)_{qa}OR_{4A}$, $(CH_2)_{qa}C(O)R_{c4A}$, $(CH_2)_{qa}C(O)OR_{4A}$, $(CH_2)_{qa}OC(O)R_{4A}$, $(CH_2)_{qa}C(O)N(R_{4B})R_{4A}$, $(CH_2)_{qa}N(R_{4B})C(O)R_{4A}$, $(CH_2)_{qa}S(O)_pR_{4A}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{qa}SO_2N(R_{4B})R_{4A}$ или $(CH_2)_{qa}N(R_{4B})SO_2R_{4A}$, где qa равняется 0, 1, 2 или 3, и каждый из R_{4A} и R_{4B} независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

и где любой третичный амин в соединении формулы I необязательно представлен в форме N-оксида, и атом азота в пиридильном кольце необязательно представлен в форме N-оксида;

и где любые атомы S, присутствующие в гетероциклическом кольце, необязательно могут быть представлены в виде S(=O), $S(=O)_2$ или $S(=O)(=NR_z)$, где R_z выбран из водорода, (1-3C)алкила или (2-3C)алканоила.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 выбран из арила или гетероарила, где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, OR_{1B}, $C(O)R_{1B}$, $C(O)OR_{1B}$, $OC(O)R_{1B}$, $C(O)N(R_{1C})R_{1B}$, $N(R_{1C})C(O)R_{1B}$, $S(O)_pR_{1B}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{1C})R_{1B}$ или $N(R_{1C})SO_2R_{1B}$, и где:

q1 равняется 0, 1 или 2; и

каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила.

3. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 выбран из арила или гетероарила,

где R_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R_{1z}, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-

2C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q1}NR_{1B}R_{1C}$, OR_{1B}, $C(O)R_{1B}$, $C(O)OR_{1B}$, $OC(O)R_{1B}$, $C(O)N(R_{1C})R_{1B}$, $N(R_{1C})C(O)R_{1B}$, $S(O)_pR_{1B}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{1C})R_{1B}$ или $N(R_{1C})SO_2R_{1B}$, и где:

q1 равняется 0, 1 или 2; и

каждый из R_{1B} и R_{1C} независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила или (3-4C)циклоалкила.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 выбран из фенила, фурила, пиридила или оксазолила, где фенильное, фурильное, пиридильное или оксазолильное кольца необязательно замещены одним или несколькими из галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси или циано.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 выбран из фенила, фурила, пиридила или оксазолила, где фенильное, фурильное, пиридильное или оксазолильное кольца необязательно замещены галогеном или циано.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 представляет собой 3-цианофенил.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из водорода, циано, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)галогеналкила, $C(O)OR_{2A}$, $C(O)NR_{2A}R_{2B}$, арила, гетероарила, (2-6C)алкенила, (2-6C)алкинила или (1-4C)алканоила;

где каждый из R_{2A} и R_{2B} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила,

или в группе $CONR_{2A}R_{2B}$ R_{2A} и R_{2B} соединены таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, и

где любая из алкильной, алкенильной, алкинильной, алканоильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной групп (образованных R_{2A} и R_{2B}) необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q2}NR_{2D}R_{2E}$, $(CH_2)_{q2}OR_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)OR_{2D}$, $(CH_2)_{q2}OC(O)R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}C(O)N(R_{2E})R_{2D}$, $(CH_2)_{q2}N(R_{2E})C(O)R_{12D}$, $(CH_2)_{q2}S(O)_pR_{2D}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{q2}SO_2N(R_{2E})R_{2D}$ или $(CH_2)_{q2}N(R_{2E})SO_2R_{2D}$,

где q2 равняется 0, 1 или 2; и

где каждый из R_{2D} и R_{2E} независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, (3-4C)циклоалкила или (3-4C)циклоалкил(1-2C)алкила.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из циано, галогена, метила, CF_3, $C(O)OR_{2A}$, $C(O)NR_{2A}R_{2B}$, 5- или 6-членного гетероарила или (2-4C)алканоила,

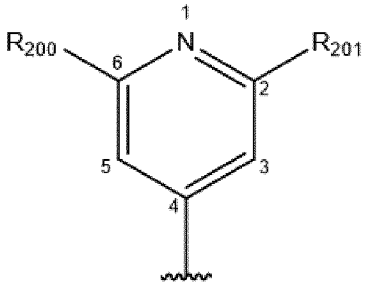
где каждый из R_{2A} и R_{2B} независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила,

где любая гетероарильная группа необязательно замещена одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, $(CH_2)_{q2}NR_{2D}R_{2E}$, OR_{2D}, $C(O)R_{2D}$, $C(O)OR_{2D}$, $OC(O)R_{2D}$, $C(O)N(R_{2E})R_{2D}$, $N(R_{2E})C(O)R_{12D}$, $S(O)_pR_{2D}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{2E})R_{2D}$ или $N(R_{2E})SO_2R_{2D}$, где q2 равняется 0 или 1; и где каждый из R_{2D} и R_{2E} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из циано или 5- или 6-членного гетероарила, который является необязательно замещенным, как определено выше в любом из п. 7 или п. 8.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 выбран из циано или группы формулы



,

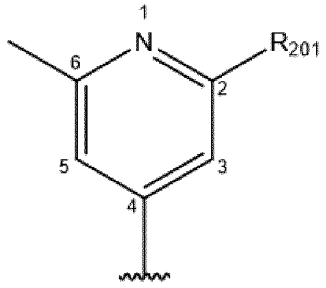
где:

(i) каждый из R_{200} и R_{201} независимо выбран из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)гидроксиалкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алканоила или циано;

(ii) каждый из R_{200} и R_{201} независимо выбран из метила, гидроксиметила, галогена, дифторметила, трифторметила, метокси, ацетила или циано;

(iii) R_{200} представляет собой метил или хлор, и R_{201} выбран из метила, гидроксиметила, галогена, дифторметила, трифторметила, метокси, ацетила или циано;

или



,

где:

(i) R_{201} представляет собой (1-2C)алкил, галоген, (1-2C)галогеналкил, (1-2C)гидроксиалкил, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алканоил или циано;

(ii) R_{201} представляет собой метил, гидроксиметил, галоген, дифторметил, трифторметил, метокси, ацетил или циано;

(iii) R_{201} представляет собой метил, гидроксиметил или хлор;

(iv) R_{201} представляет собой метил;

(v) R_{201} представляет собой хлор;

где R_2 необязательно представляет собой циано, или 2-хлор-6-метилпиридин-4-ил, или 2,6-диметилпиридин-4-ил.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3 выбран из водорода, галогена, циано или группы формулы

-L-Y-L_q-Q,

где:

L отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $C(O)N(R_a)O$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $C(=NR_y)N(R_a)$, $N(R_a)C(=NR_y)$, $N(R_a)C(=NR_y)N(R_b)$, $S(O)_2N(R_a)$, $N(R_a)SO_2$, $C(O)N(R_a)SO_2$ или $N(R_a)SO_2N(R_b)$, где каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила, и R_y выбран из водорода, (1-4C)алкила, нитро или циано;

L_q отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкокси, галогена, циано, амино или оксо; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-8)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)аминоалкила, (1-4C)гидроксиалкила, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c и R_d независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила; и/или

Q необязательно замещен одной или несколькими группами формулы

-L_1-L_{Q1}-W_1,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен;

L_{Q1} отсутствует или выбран из O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)N(R_g)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$, $N(R_f)SO_2$, где каждый из R_f и R_g независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

W_1 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, циано, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-6C)циклоалкила, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ или $(CH_2)_sNR_iR_h$ (где s равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила или (3-6C)циклоалкил(1-2C)алкила;

и где любой третичный амин или атом азота в пиридильном кольце в группе R_3 необязательно представлен в форме N-оксида.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3 выбран из водорода, галогена, циано или группы формулы

-L-Y-L_q-Q,

где:

L отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, $C(O)N(R_a)$, $C(O)N(R_a)O$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $C(=NR_y)N(R_a)$, $N(R_a)C(=NR_y)$, $N(R_a)C(=NR_y)N(R_b)$, $S(O)_2N(R_a)$, $N(R_a)SO_2$, $C(O)N(R_a)SO_2$ или $N(R_a)SO_2N(R_b)$, где каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила, и R_y выбран из водорода, (1-4C)алкила, нитро или циано;

L_q отсутствует или представляет собой (1-4C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкокси, галогена, циано, амино или оксо; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8)циклоалкил, гетероарил или гетероциклил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)аминоалкила, (1-4C)гидроксиалкила, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c и R_d независимо выбран из водорода или (1-6C)алкила; и/или

Q необязательно замещен одной или несколькими группами формулы

-L_1-L_{Q1}-W_1,

где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен;

L_{Q1} отсутствует; и

W_1 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, гетероарил или гетероциклил; где W_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из оксо, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, циано, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_rR_h$ (где r равняется 0, 1 или 2), где каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

и где любой третичный амин или атом азота в пиридильном кольце в группе R_3 необязательно представлен в форме N-оксида.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3 представляет собой группу формулы

-L-Y-L_q-Q,

где:

L отсутствует;

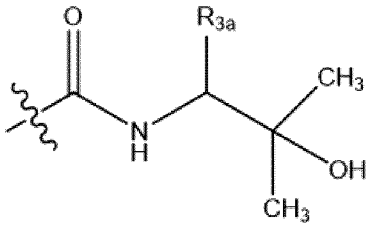
Y представляет собой $N(R_a)$ или $C(O)N(R_a)$;

L_q отсутствует; и

Q представляет собой (1-6C)алкил или (3-8C)циклоалкил;

где Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими замещающими группами, независимо выбранными из галогена, циано, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (где p равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$ или $(CH_2)_qNR_cR_d$ (где q равняется 1, 2 или 3); где каждый из R_c и R_d независимо выбран из водорода или (1-6C)алкила.

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3 представляет собой группу формулы



,

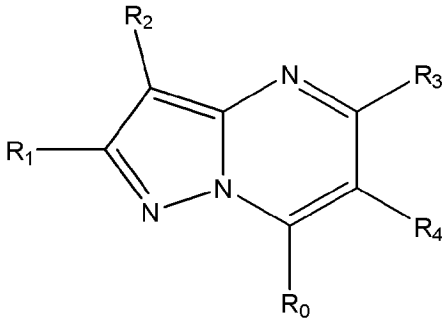
где R_{3a} представляет собой водород или метил.

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где A выбран из CR_4 и N,

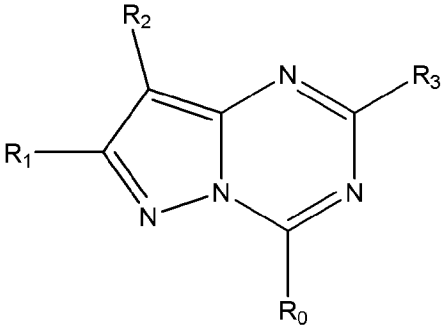
где R_4 представляет собой водород, галоген или (1-2C)алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-4C)аминоалкила, циано, $(CH_2)_{qa}NR_{4A}R_{4B}$, $(CH_2)_{qa}OR_{4A}$, $(CH_2)_{qa}C(O)R_{c4A}$, $(CH_2)_{qa}C(O)OR_{4A}$, $(CH_2)_{qa}OC(O)R_{4A}$, $(CH_2)_{qa}C(O)N(R_{4B})R_{4A}$, $(CH_2)_{qa}N(R_{4B})C(O)R_{4A}$, $(CH_2)_{qa}S(O)_pR_{4A}$ (где p равняется 0, 1 или 2), $(CH_2)_{qa}SO_2N(R_{4B})R_{4A}$ или $(CH_2)_{qa}N(R_{4B})SO_2R_{4A}$, где qa равняется 0, 1, 2 или 3, и каждый из R_{4A} и R_{4B} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила, (3-4C)циклоалкила или (3-4C)циклоалкил(1-2C)алкила.

16. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где A выбран из CR_4 и N, где R_4 представляет собой водород, галоген или (1-2C)алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена; где A необязательно выбран из CR_4 и N, где R_4 представляет собой водород, метил или галоген.

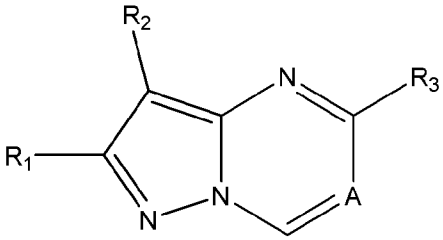
17. Соединение формулы



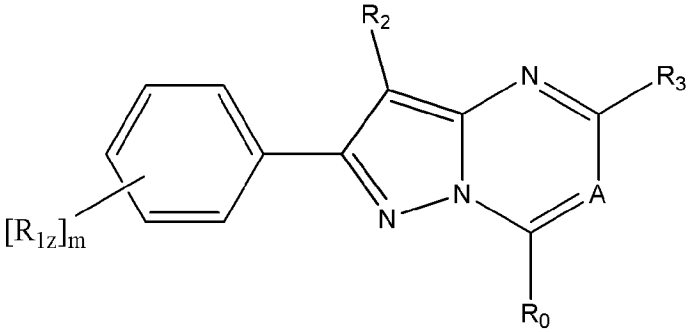
Ib,



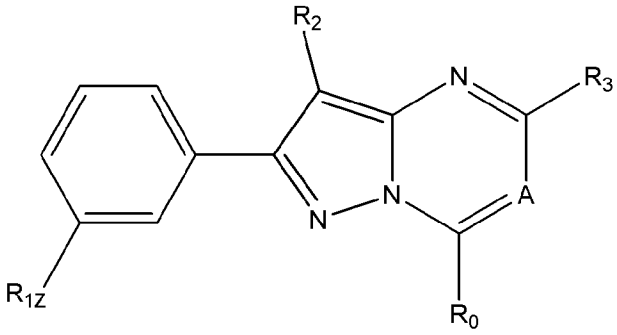
Ic,



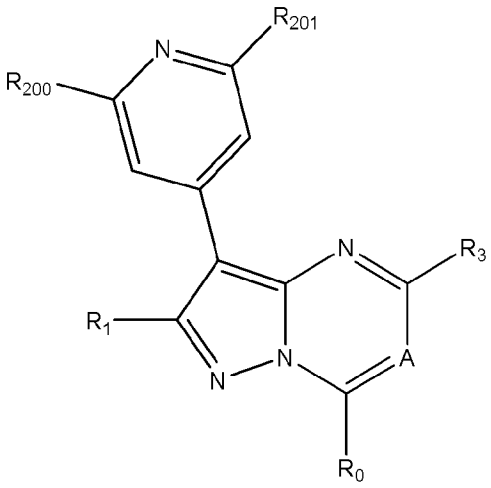
Id,



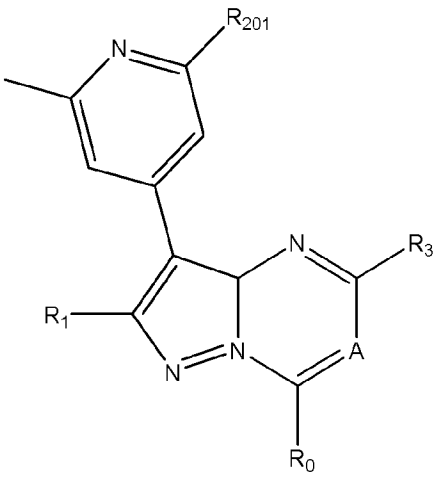
Ie,



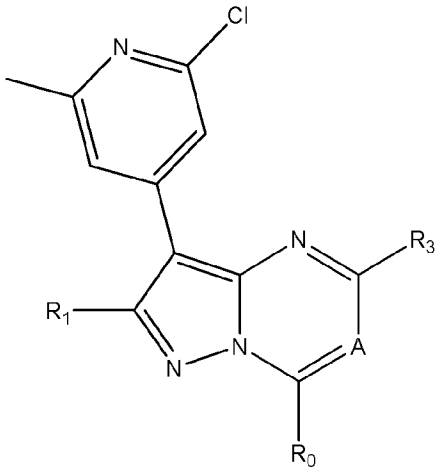
If,



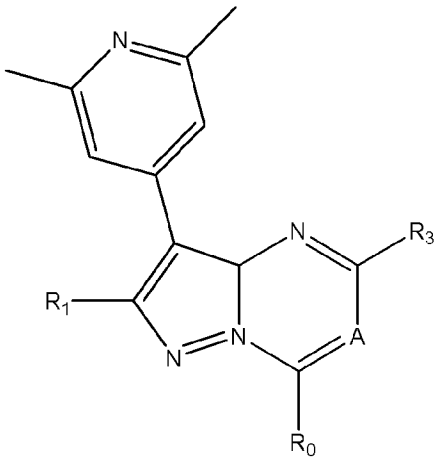
Ig,



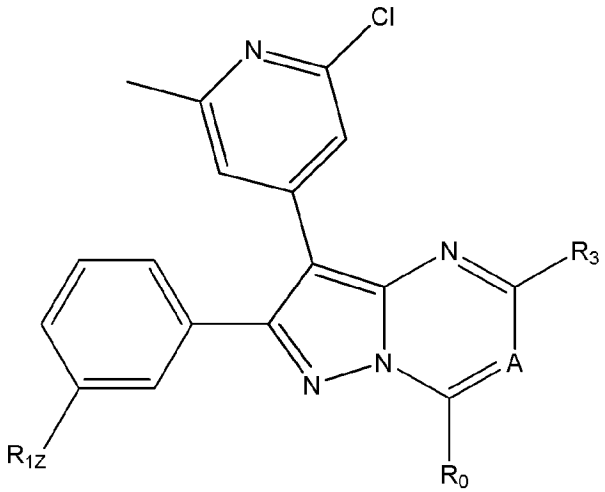
Ig2,



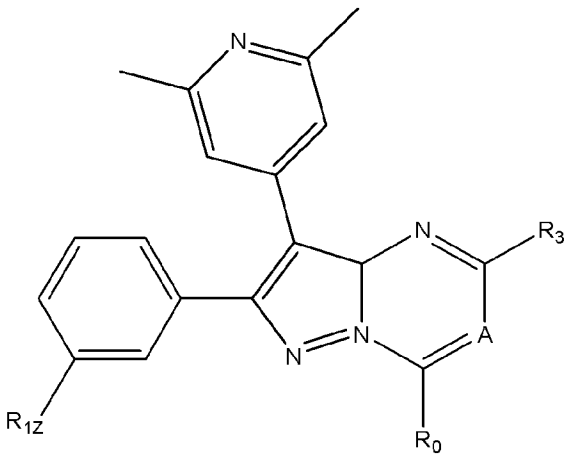
Ih,



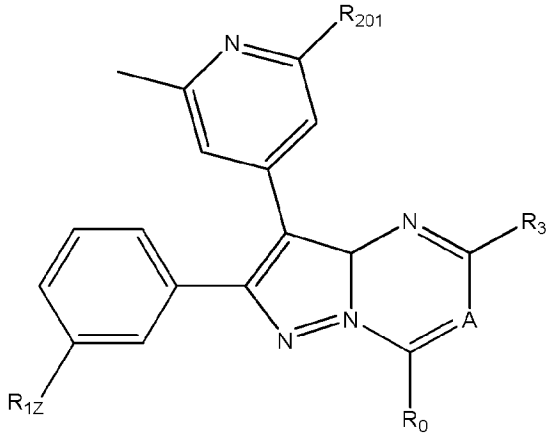
Ih2,



Ii,



Ii2,



Ii3,

где каждый из A, R_0, R_1, R_2, R_3 и R_{1z} определен в любом из пп. 1-15;

m равняется 0, 1 или 2;

каждый из R_{200} и R_{201} независимо выбран из водорода, метила, гидроксиметила или галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из любого из следующих:

3-[5-амино-3-(4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[5-амино-3-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-(5-амино-3-пиридазин-4-илпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)бензонитрила;

3-[5-амино-3-(2-этилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[5-амино-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[5-амино-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

(3S)-4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]морфолин-3-карбоновой кислоты;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-этил-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидрокси-3-метилбутил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксициклобутил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-метилсульфонил-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]-2,2-диметилпропановой кислоты;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(5-оксопирролидин-3-

ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(хинуклидин-3-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксициклобутил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-морфолиноэтиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[2-[2-(диметиламино)этил]морфолин-4-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R,2S)-2-гидроксициклобутил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4H-1,2,4-триазол-3-илметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

(2R)-4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]морфолин-2-карбоновой кислоты;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1-имино-1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1,1-диоксотиан-4-ил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]ацетамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[2-(диметиламино)-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1H-имидазол-2-илметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-

ил]азетидин-2-карбоновой кислоты;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]азетидин-3-карбоновой кислоты;

(3R)-1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пирролидин-3-карбоновой кислоты;

4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-сульфонамида;

3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(2R)-2-гидроксипропил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(2S)-2-гидроксипропил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[5-(*трет*-бутиламино)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-гидроксициклопропил)метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4-пиперидиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-морфолин-3-ил]метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

трет-бутил-(3R)-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилата;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-3-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

трет-бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-пирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

трет-бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилата;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[рац-(4aS,7aS)-3,4,4a,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6-ил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

трет-бутил-рац-(4aS,7aS)-6-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-карбоксилата;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-морфолин-3-ил]метиламино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

трет-бутил-(3S)-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилата;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-пирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

трет-бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилата;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-3-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

трет-бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

N-*трет*-бутил-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(оксетан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

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

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

N-(2-амино-2-метилпропил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1-гидроксициклопропил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1-гидроксициклобутил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(2R)-2-гидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-метилсульфонилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2,3-дигидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-гидроксициклобутил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-N-(1-циано-2-метокси-1-метилэтил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

N-(4-аминонорборнан-1-ил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

N-(3-амино-3-метилбутил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

N-(3-амино-1-бицикло[1.1.1]пентанил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

трет-бутил-N-[3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-1-бицикло[1.1.1]пентанил]карбамата;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[цис-(3S,4R)-4-гидроксипирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

трет-бутил-(3S,4R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата;

N-(2-амино-1,1-диметилэтил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

трет-бутил-*N*-[2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-2-метилпропил]карбамата;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3S)-3-

пиперидил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

трет-бутил-(3S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[транс-(3S,4S)-4-гидроксипирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

трет-бутил-транс-(3S,4S)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-гидроксипирролидин-3-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

трет-бутил-3-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3R)-3-пиперидил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

трет-бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилата;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-метилпирролидин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

трет-бутил-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]-3-метилпирролидин-1-карбоксилата;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

N-[(1-амино-3,3-дифторциклобутил)метил]-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

трет-бутил-N-[1-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]-3,3-дифторциклобутил]карбамата;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(морфолин-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

трет-бутил-2-[[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилата;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(пиперазин-1-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

трет-бутил-4-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]пиперазин-1-карбоксилата;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

трет-бутил-(3R)-3-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]амино]пирролидин-1-карбоксилата;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновой кислоты;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2-этилпиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2-этил-5-метилпиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2-этил-4-метилпиразол-3-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-пиримидин-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-циано-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]метансульфонамида;

(*2S*)-2-[[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]пропановой кислоты;

формиат 3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(2-гидроксиэтиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(морфолинометил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[5-(аминометил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-3-(2-метокси-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(диметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(4-пиперидилокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3R)-3-пиперидил]окси]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

трет-бутил-(3R)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилата;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3S)-пирролидин-3-ил]оксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

трет-бутил-(3S)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипирролидин-1-карбоксилата;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(3S)-3-пиперидил]окси]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

трет-бутил-(3S)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилата;

3-[5-амино-3-(6-амино-5-метил-3-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[5-амино-3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[5-амино-3-(2-метокси-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбонитрила;

3-[5-амино-3-(2-фтор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[5-амино-3-(1-метилпиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[5-амино-3-(2,6-диметил-1-оксидопиридин-1-иум-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[5-амино-3-(2-амино-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамида; *N*-[4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метил-2-пиридил]ацетамида;

3-[5-амино-3-(5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбоновой кислоты;

3-[5-амино-3-[2-(диметиламино)-6-метил-4-пиридил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевины;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)мочевины;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-(1-этил-4-пиперидил)мочевины;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-карбоксамида;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-[(3S)-пирролидин-3-ил]мочевины;

1-(2-аминоэтил)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевины;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-[(3R)-пирролидин-3-ил]мочевины;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-цианогуанидина;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-[3-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(4H-1,2,4-триазол-3-илметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-этилпиразол-3-ил)-5-(1-имино-1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

5-(бензиламино)-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

N-бензил-2-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

2-(2-фурил)-5-[(3-метил-2-пиридил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

трет-бутил-(2S)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилата;

трет-бутил-(2R)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилата;

5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

трет-бутил-(2S)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(2R)-2-[[[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]амино]метил]морфолин-4-карбоксилата;

2-(2-фурил)-5-[4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(2-фурил)-5-[4-(2-пиридилметил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(2-фурил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

5-[(1-бензил-4-пиперидил)метиламино]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

трет-бутил-(2R)-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(2S)-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата;

5-[2-(4-бензилпиперазин-1-ил)этиламино]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(2-фурил)-5-[(3-метил-2-пиридил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-[3-(диметиламино)азетидин-1-ил]-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

трет-бутил-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата;

2-(2-фурил)-5-пиперазин-1-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(2-фурил)-5-[[(2S)-морфолин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(2-фурил)-5-[[(2R)-морфолин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

5-(4-бензилпиперазин-1-ил)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

N-бензил-3-бром-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида;

5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбальдегида;

N-бензил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

5-амино-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

3-бром-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

2-(2-фурил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(2-фурил)-5-[4-[(2,4,6-трифторфенил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(2-фурил)-5-[4-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(2-фурил)-5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

N-бензил-2-(2-фурил)-3-(1-метилпиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

N-бензил-2-(2-фурил)-3-(2-метилпиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

метил-(Е)-3-[5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]проп-2-еноата;

(Е)-3-[5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]проп-2-еновой кислоты;

2-(2-фурил)-5-(4-фенилпиперазин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(2-фурил)-5-(3-гидроксипропиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(2-фурил)-5-(2-гидроксиэтиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

гидрохлорида 2-(2-фурил)-5-(3-пиперидилметиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

5-(бензиламино)-2-оксазол-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

5-(бензиламино)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(3-цианофенил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(3-фторфенил)-5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]-2-оксазол-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

5-(бензиламино)-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

5-(бензиламино)-2-(5-метил-2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

5-[4-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиперазин-1-ил]-2-оксазол-5-илпиразоло[1,5-

а]пиримидин-3-карбонитрила;

N-бензил-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

2-(3-фторфенил)-N-[(3-метил-2-пиридил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

2-(3-фторфенил)-N-(2-фенилэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

N-(1H-бензимидазол-2-илметил)-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

2-(3-фторфенил)-N-(2-изоиндолин-2-илэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

N-бензил-3-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

3-бром-5-хлор-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидина;

N-бензил-3-бром-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

5-(бензиламино)-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

3-бром-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

5-амино-2-(3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(2-фурил)-N-(тиазол-2-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

[5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]метанола;

5-(бензиламино)-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты;

N-бензил-2-(2-фурил)-3-йодпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

2-(2-фурил)-3-(4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

2-(2-фурил)-5-[[(2R)-пирролидин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(2-фурил)-5-[[(2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

гидрохлорида 2-(2-фурил)-5-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

трет-бутил-4-[3-циано-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

N-бензил-7-(2-фурил)пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-2-амина;

N-бензил-2-(2-фурил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-5-[4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

2-(3-цианофенил)-5-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрила;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина;

N-*трет*-бутил-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамидина;

3-(2-амино-6-метил-4-пиридил)-N-*трет*-бутил-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-N-(2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-5-(сульфамоиламино)пиразоло[1,5-a]пиримидина;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2-гидрокси-2-метилпропанамида;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2,2-диметилпропанамида;

N-(3-амино-3-метилбутил)-2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-[2-метил-6-(трифторметил)-4-пиридил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-N-(1-циано-1-метилэтил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил]-2-циано-3-изопропилгуанидина;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R)-2-гидрокси-1-метилэтил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидроксициклобутил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(2-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-1,1,2-триметилпропил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1-метил-2-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-1,2-диметилаллил]-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

N-(2-ацетамидо-2-метилпропил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

N-(3-амино-3-метилбутил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(1-метил-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-циано-2-метилфенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-[2-(дифторметил)-6-метил-4-пиридил]-5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2-оксооксазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(2-метил-5-оксопирролидин-2-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[1-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3-метил-6-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-циано-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)гуанидина;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(3-гидрокси-1-бицикло[1.1.1]пентанил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[рац-(2R)-2-гидроксипропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(3S,4S)-4-метокси-1-метилпирролидин-3-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(3-метил-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(2-метокси-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S,2S)-2,3-дигидрокси-1-метилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(3R)-3-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

2-(3-циано-2-метилфенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-гидрокси-3-метилбутанамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидрокси-3-метилбутил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

1-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]гуанидина;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамидина;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(5-оксопирролидин-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-[(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3-гидрокси-3-метилбутанамида;

N-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]ацетамида;

[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевины;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3-гидроксиоксетан-3-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(2S)-2-гидроксипропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[(1S,3S)-3-аминоциклопентил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

м-{4-[({[(3S)-5-оксо-3-пирролидинил]метил}амино)карбонил]-7-(2,6-диметил-4-пиридил)-1,5,9-триазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-8-ил}бензонитрила;

3-[5-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-(2-циано-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[рац-(1R)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-гидрокси-2-метилпропанамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-[рац-(3S)-3-пиперидил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(2-оксо-4-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(3-фтор-2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(4-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-(5-оксопирролидин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3R)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиперазин-1-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

м-[7-(2,6-диметил-4-пиридил)-4-({[(5-оксо-3-пирролидинил)метил]амино}карбонил)-1,5,9-триазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-8-ил]бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[[(1R,2S)-2-гидроксициклобутил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

м-{4-[({[(3R)-5-оксо-3-пирролидинил]метил}амино)карбонил]-7-(2,6-диметил-4-пиридил)-1,5,9-триазабицикло[4.3.0]нона-2,4,6,8-тетраен-8-ил}бензонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3-гидроксиазетидин-3-ил)метиламино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила; 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

4-[5-амино-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метилпиридин-2-карбонитрила;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-(1-имино-1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[5-[(1-ацетил-4-пиперидил)амино]-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(5-оксоморфолин-2-ил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-5-[(3R)-пирролидин-3-ил]оксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

1-(2-амино-2-метилпропил)-3-[3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]мочевины;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-(2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3S,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[[(2R)-5-оксопирролидин-2-ил]метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4R)-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4S)-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(6-оксо-3-пиперидил)метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4S)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3R,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[[(2S)-5-оксопирролидин-2-ил]метил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)-N-[(3S,4R)-4-гидрокси-1-метилпирролидин-3-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

2-(3-цианофенил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-тиазол-5-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[5-[(2-амино-2-метилпропил)амино]-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(4-пиперидил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)-N-(4-циано-4-пиперидил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

N-(4-карбамоил-4-пиперидил)-3-(2-хлор-6-метил-4-пиридил)-2-(3-цианофенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-(пиперазин-1-илметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

2-(3-цианофенил)-N-[(1S)-2-гидрокси-1,2-диметилпропил]-3-[2-(гидроксиметил)-6-метил-4-пиридил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамида;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-(3-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

3-[3-(2,6-диметил-4-пиридил)-5-[[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бензонитрила;

(2S)-N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамида;

N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксамида или

4-циано-N-[2-(3-цианофенил)-3-(2,6-диметил-4-пиридил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]-4-метилпиперидин-1-карбоксамида.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

20. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 19 для применения в терапии.

21. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 19 для применения:

(i) в лечении пролиферативного состояния;

(ii) в лечении рака;

(iii) в лечении рака, где соединение или фармацевтическая композиция вводятся в комбинации с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами;

(iv) в лечении рака, где соединение или фармацевтическая композиция вводятся в комбинации с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами, выбранными из группы, состоящей из:

1) других форм противораковых иммунотерапевтических и противораковых химиотерапевтических средств;

2) модуляторов сигнальных путей с участием аденозиновых рецепторов, в том числе без ограничения антагонистов A2b, ингибиторов CD73 и ингибиторов CD39;

3) антител к PD-1 и PDL-1 (например, цетрелимаба, пембролизумаба, ниволумаба, дурвалумаба, авелумаба и атезолизумаба) и

4) антител к CTLA4 (например, ипилимумаба).

22. Способ лечения пролиферативного нарушения у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 19.

23. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической

композиции по п. 19.

24. Способ лечения пролиферативного нарушения у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 19 в комбинации с одним или несколькими дополнительными противораковыми средствами.

25. Способ по п. 24, где одно или несколько дополнительных противораковых средств выбраны из:

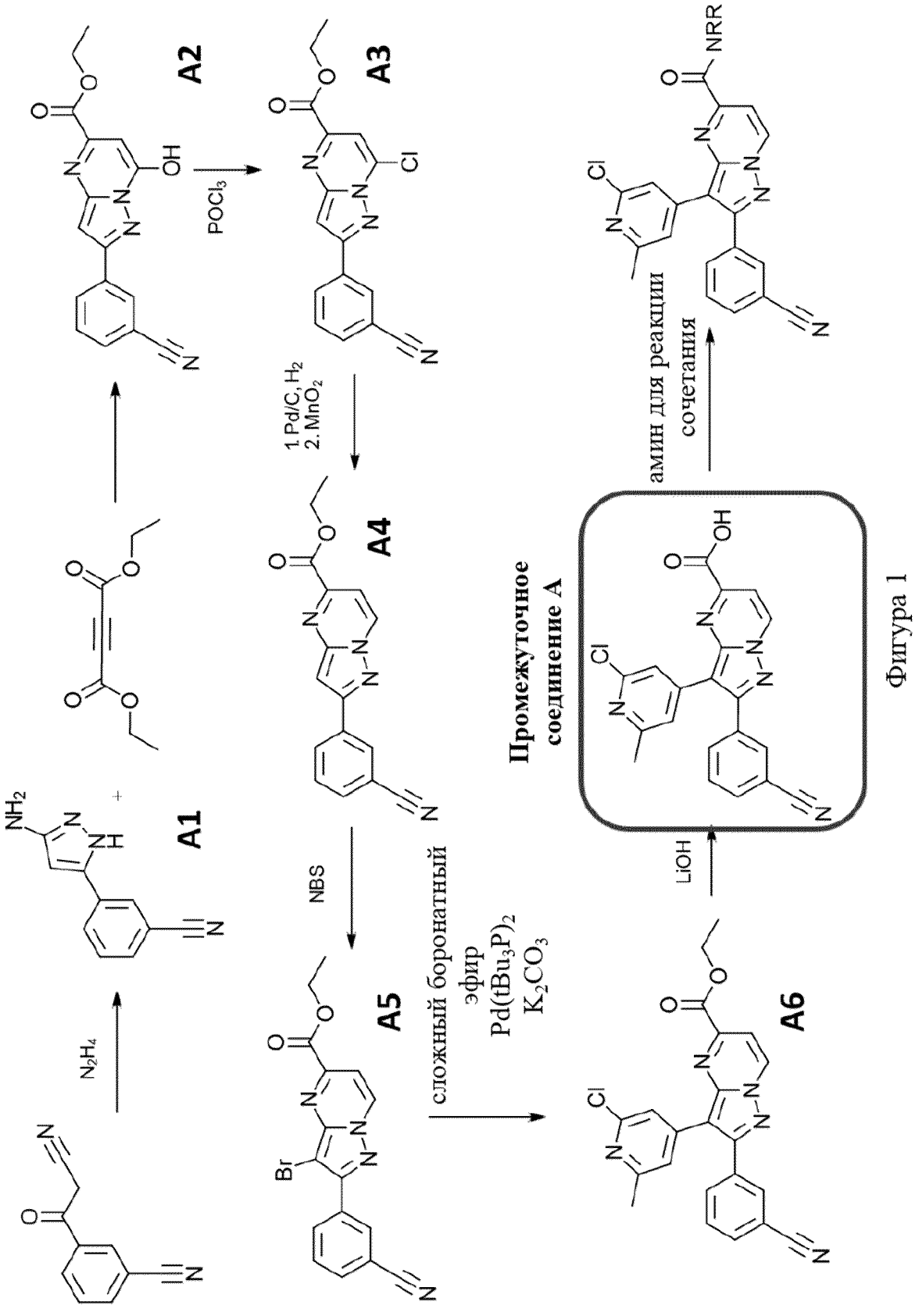
1) других форм противораковых иммунотерапевтических и противораковых химиотерапевтических средств;

2) модуляторов сигнальных путей с участием аденозиновых рецепторов, в том числе без ограничения антагонистов A2b, ингибиторов CD73 и ингибиторов CD39;

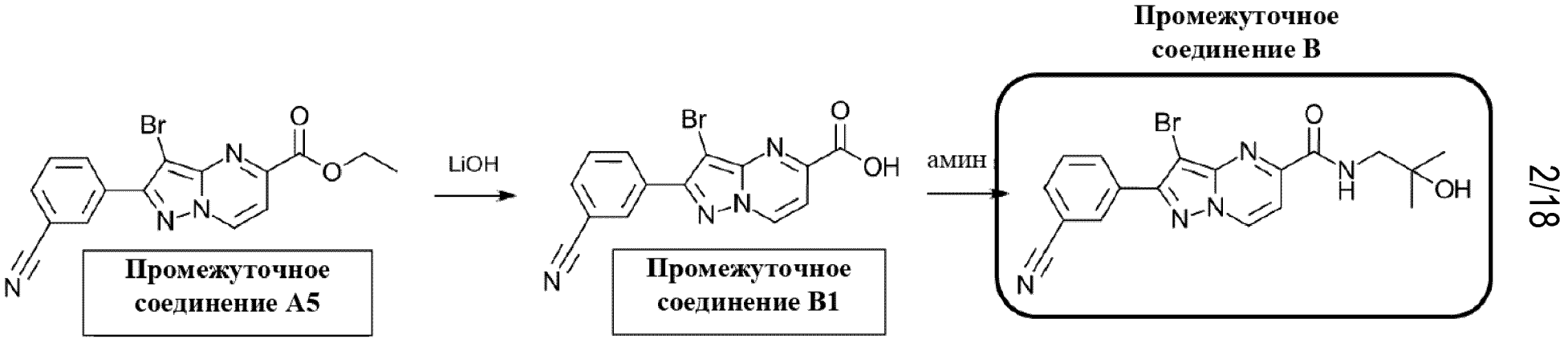
3) антител к PD-1 и PDL-1 (например, цетрелимаба, пембролизумаба, ниволумаба, дурвалумаба, авелумаба и атезолизумаба) и

4) антител к CTLA4 (например, ипилимумаба).

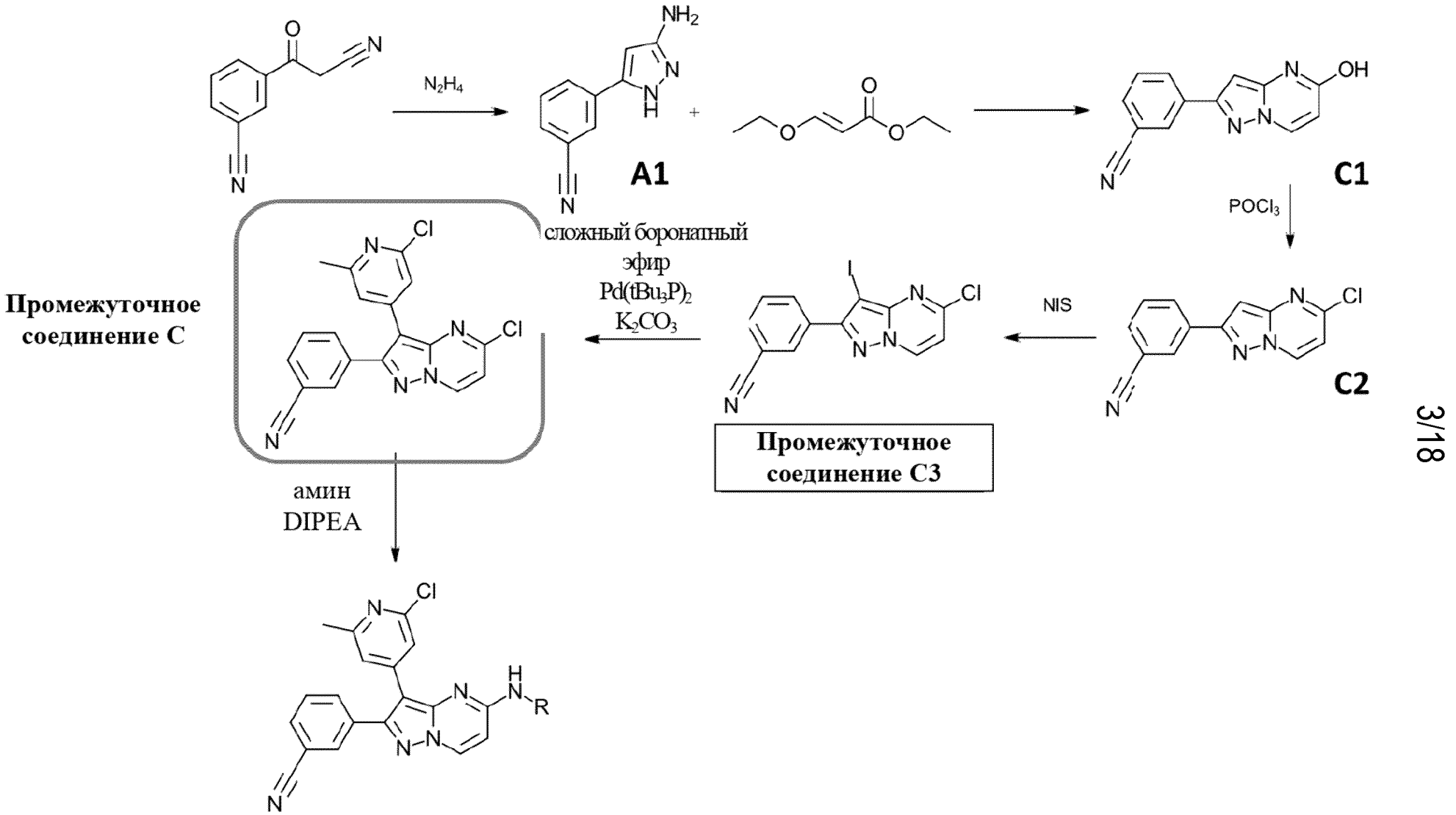
По доверенности


A1
A2
A3
A4
A5
A6
N_2H_4
$POCl_3$
1. Pd/C, H_2
2. MnO_2
NBS
сложный боронатный эфир
$Pd(tBu_3P)_2$
K_2CO_3
LiOH
амин для реакции сочетания
Промежуточное соединение A

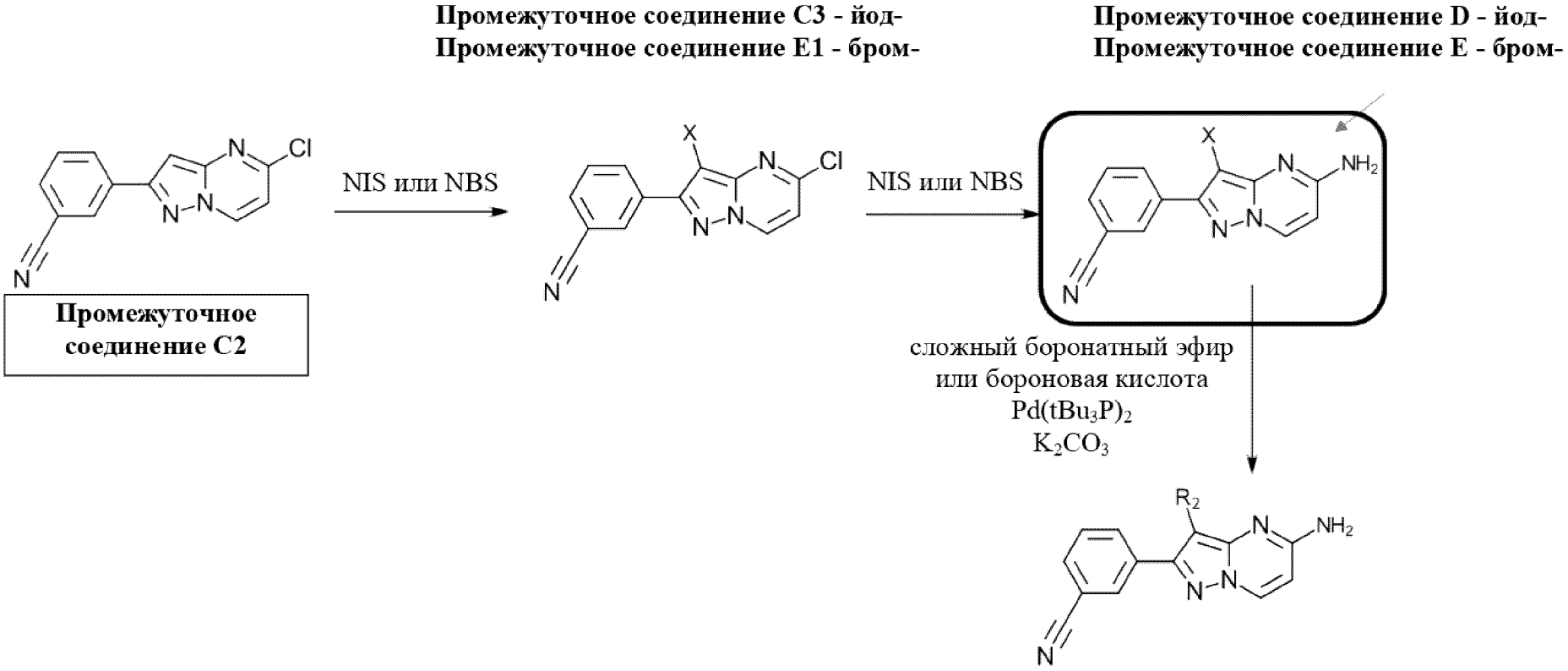
Фигура 1


Промежуточное соединение B
Br
N
O
OH
N
H
LiOH
амин
Промежуточное соединение A5
Промежуточное соединение B1

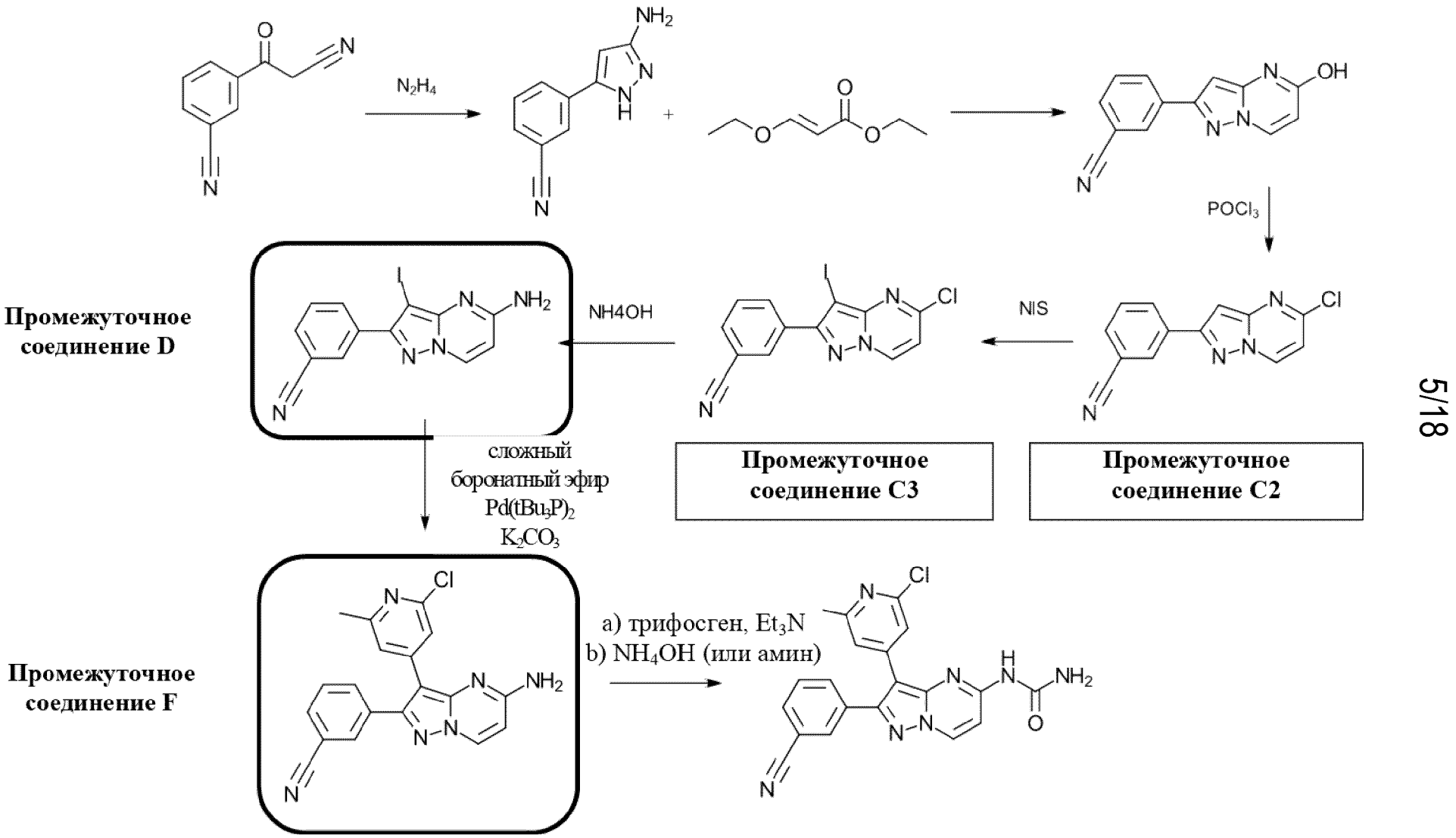
Фигура 2


N_2H_4
A1
C1
$POCl_3$
NIS
C2
Промежуточное соединение C3
сложный боронатный эфир
$Pd(tBu_3P)_2$
K_2CO_3
Промежуточное соединение C
амин
DIPEA

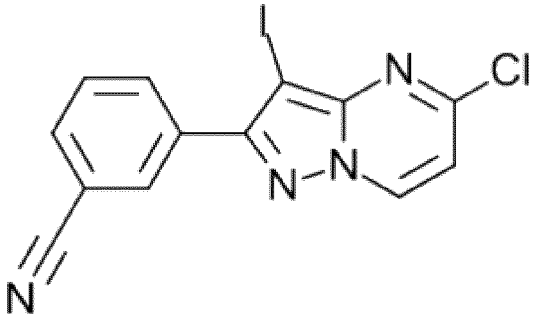
Фигура 3


Промежуточное соединение C3 - йод-
Промежуточное соединение E1 - бром-
Промежуточное соединение D - йод-
Промежуточное соединение E - бром-
NIS или NBS
NIS или NBS
Промежуточное соединение C2
сложный боронатный эфир
или бороновая кислота
Pd(tBu3P)2
K2CO3

Фигура 4


N_2H_4
NH4OH
NIS
$POCl_3$
сложный
боронатный эфир
$Pd(tBu_3P)_2$
K_2CO_3
a) трифосген, Et_3N
b) NH_4OH (или амин)
Промежуточное соединение D
Промежуточное соединение C3
Промежуточное соединение C2
Промежуточное соединение F

Фигура 5

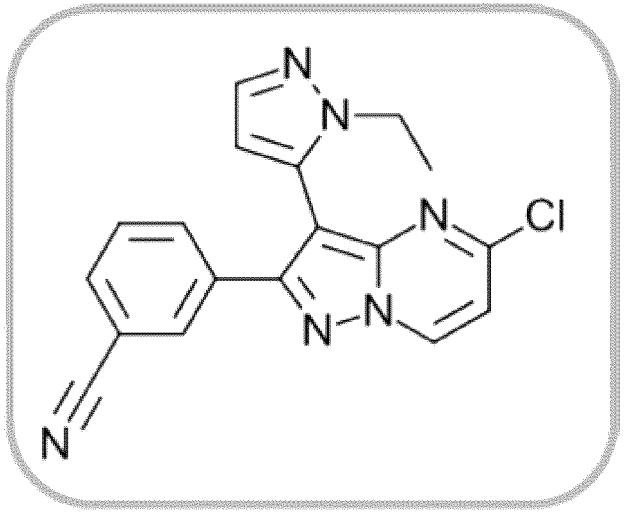


Промежуточное соединение C3

сложный боронатный эфир или бороновая кислота

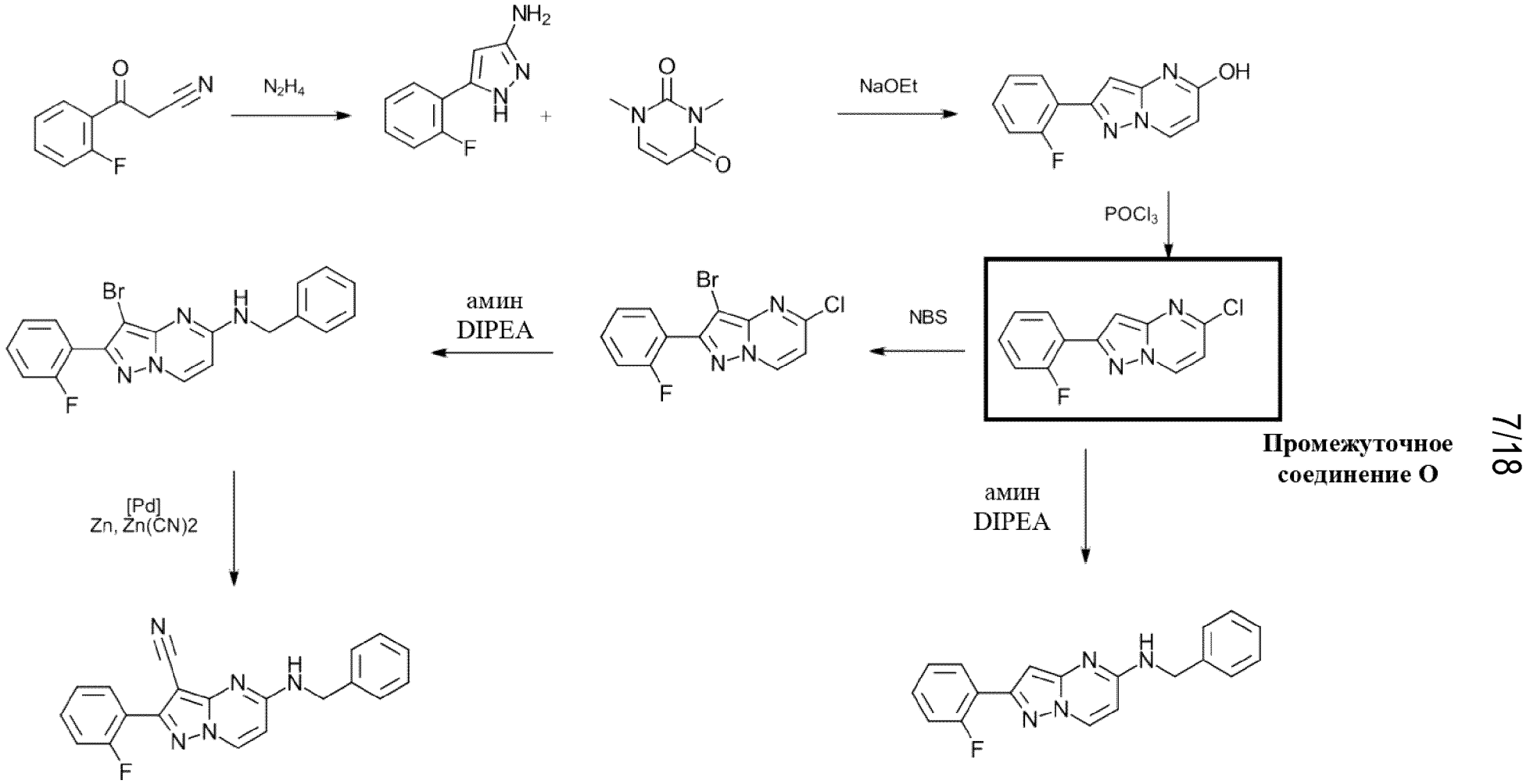
$Pd(tBu_3P)_2$

K_2CO_3



Промежуточное соединение G

Фигура 6

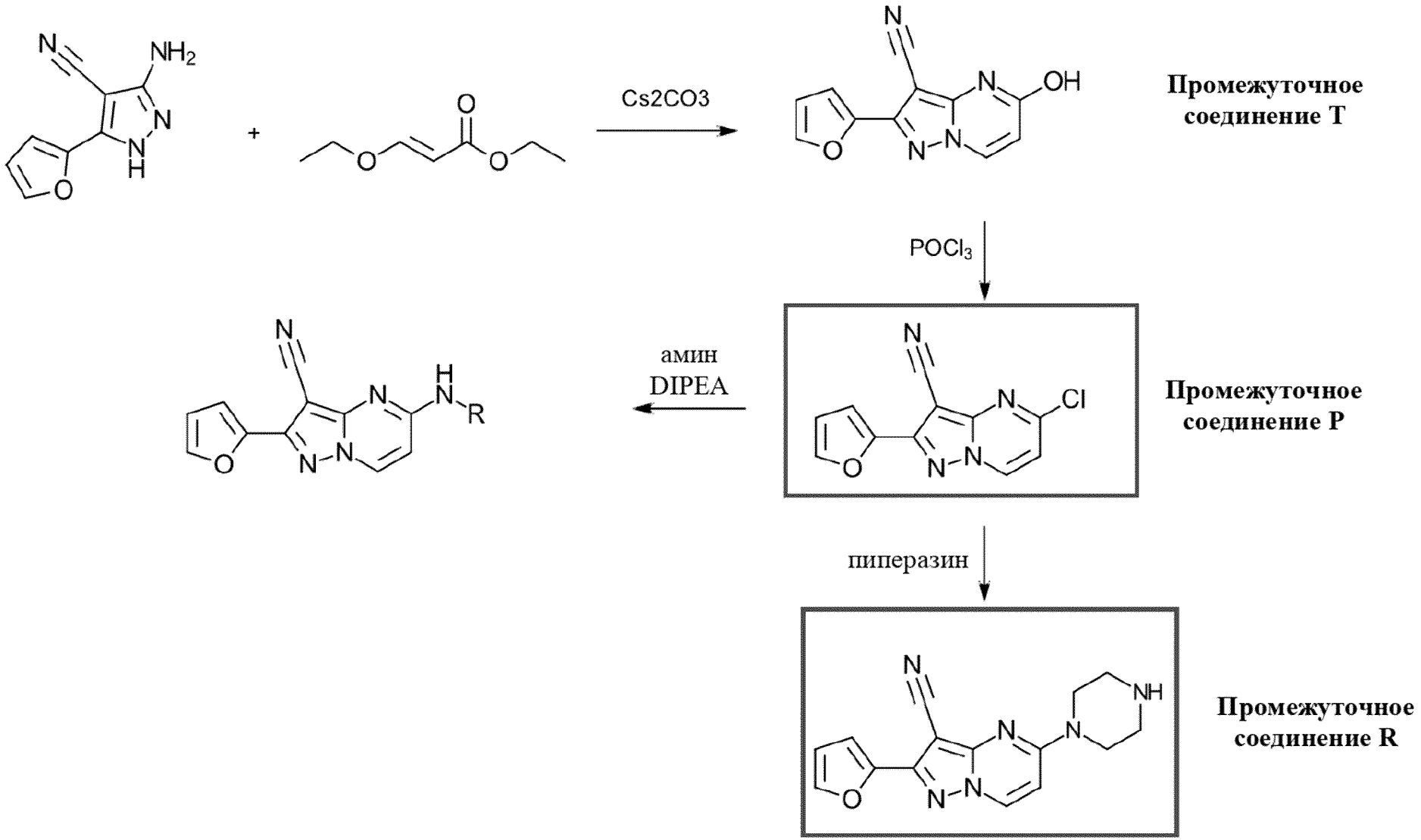


Промежуточное соединение O

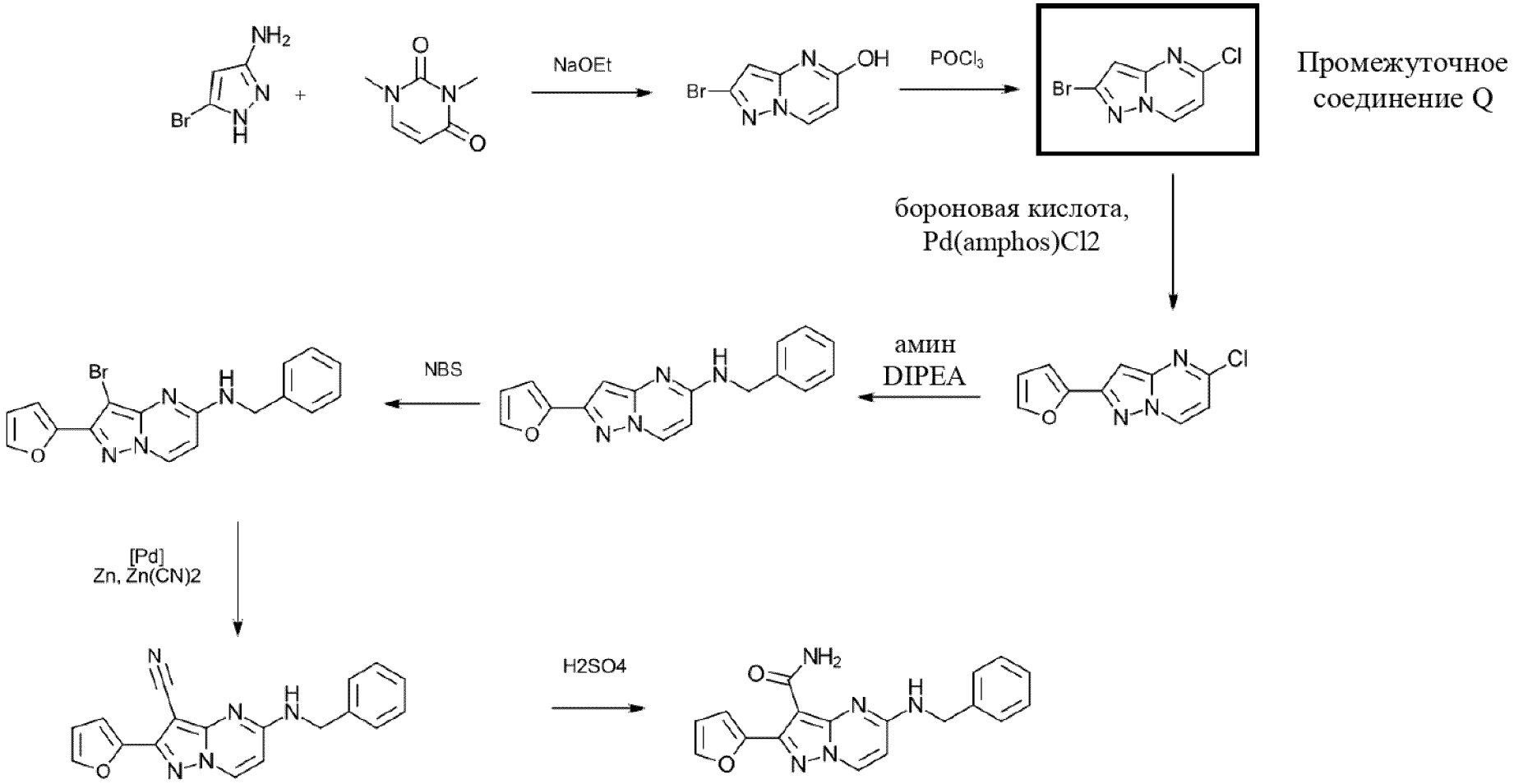
Пример 35

Пример 36

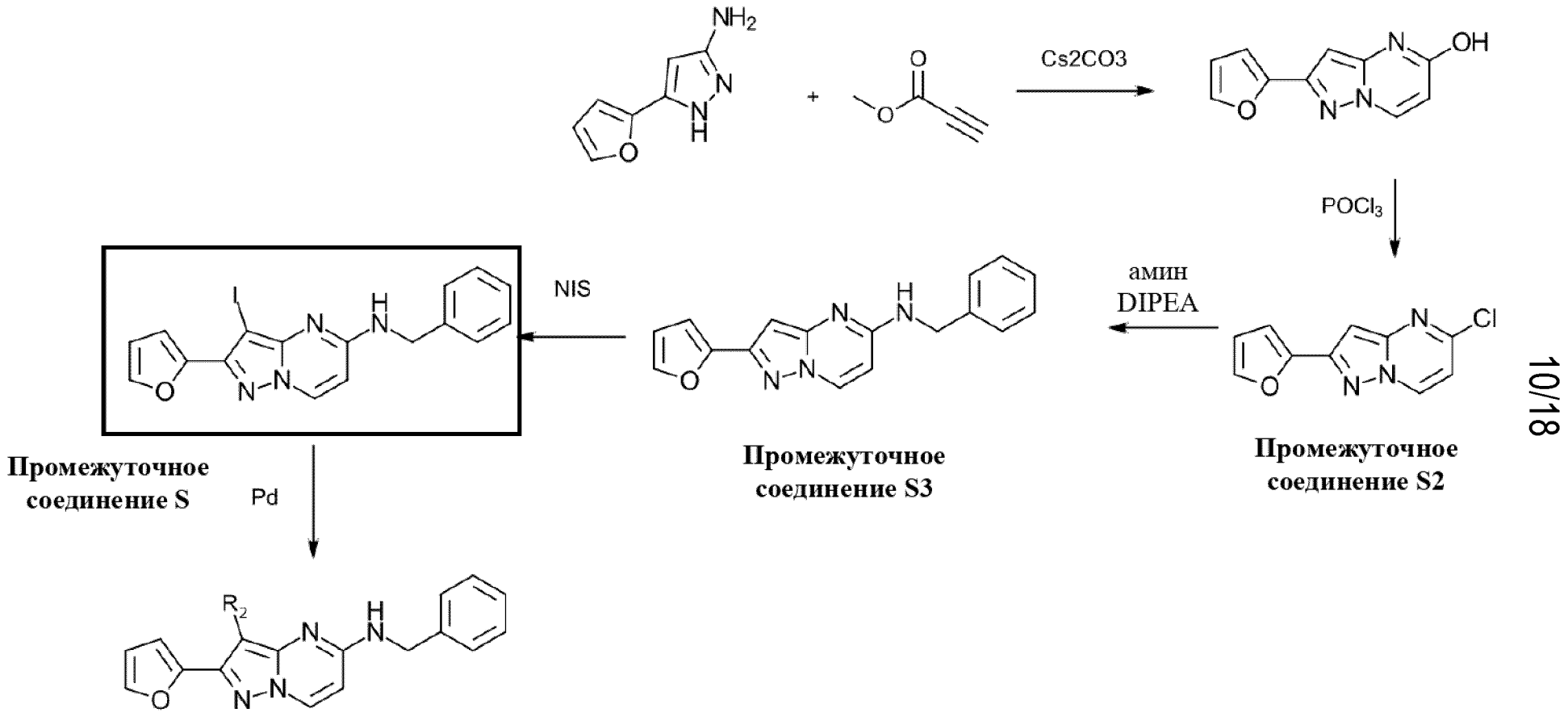
Фигура 7


Cs2CO3
POCl3
амин
DIPEA
пиперазин
Промежуточное соединение T
Промежуточное соединение P
Промежуточное соединение R

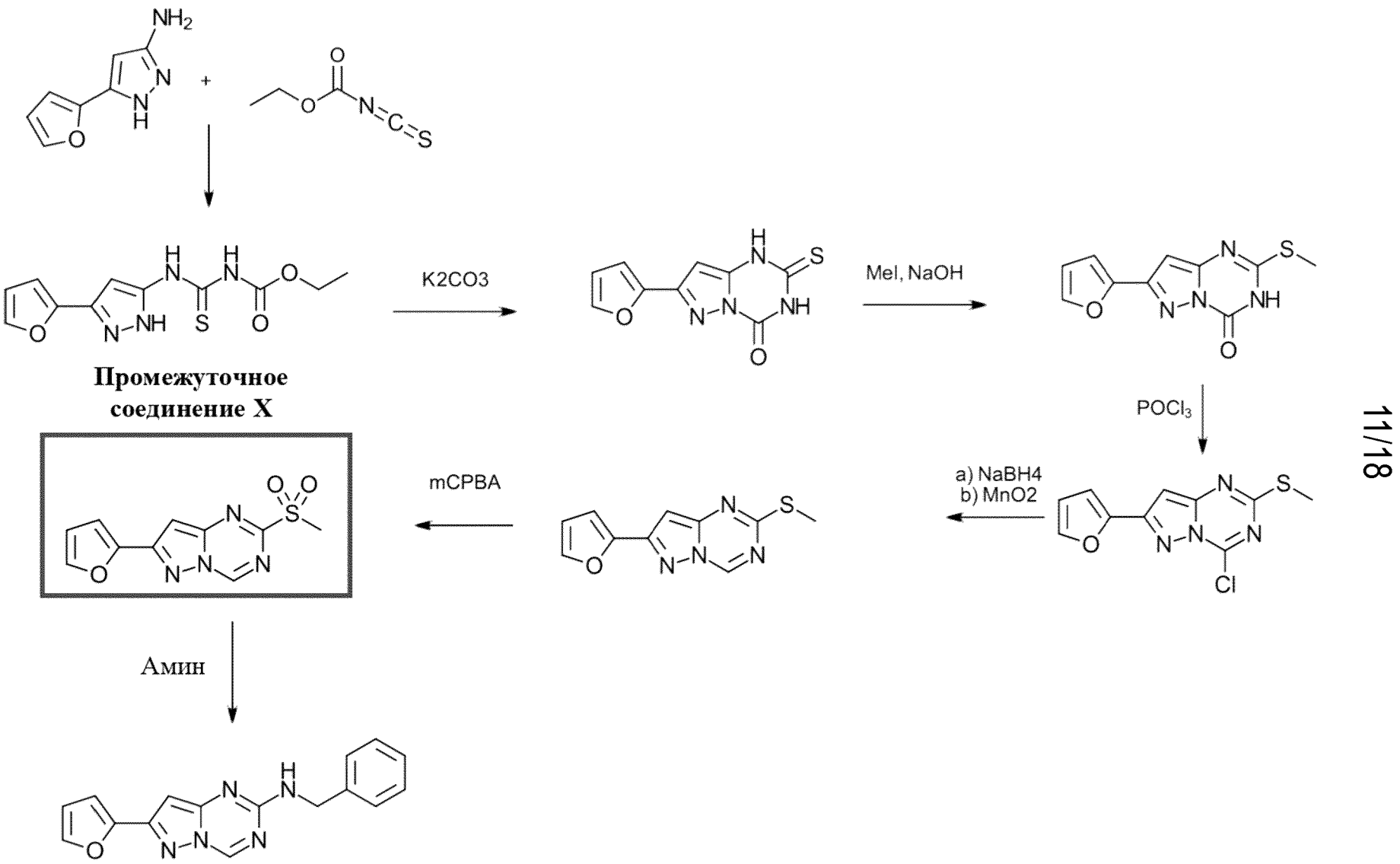
Фигура 8


NaOEt
POCl3
Промежуточное соединение Q
бороновая кислота,
Pd(amphos)Cl2
амин
DIPEA
NBS
[Pd]
Zn, Zn(CN)2
H2SO4

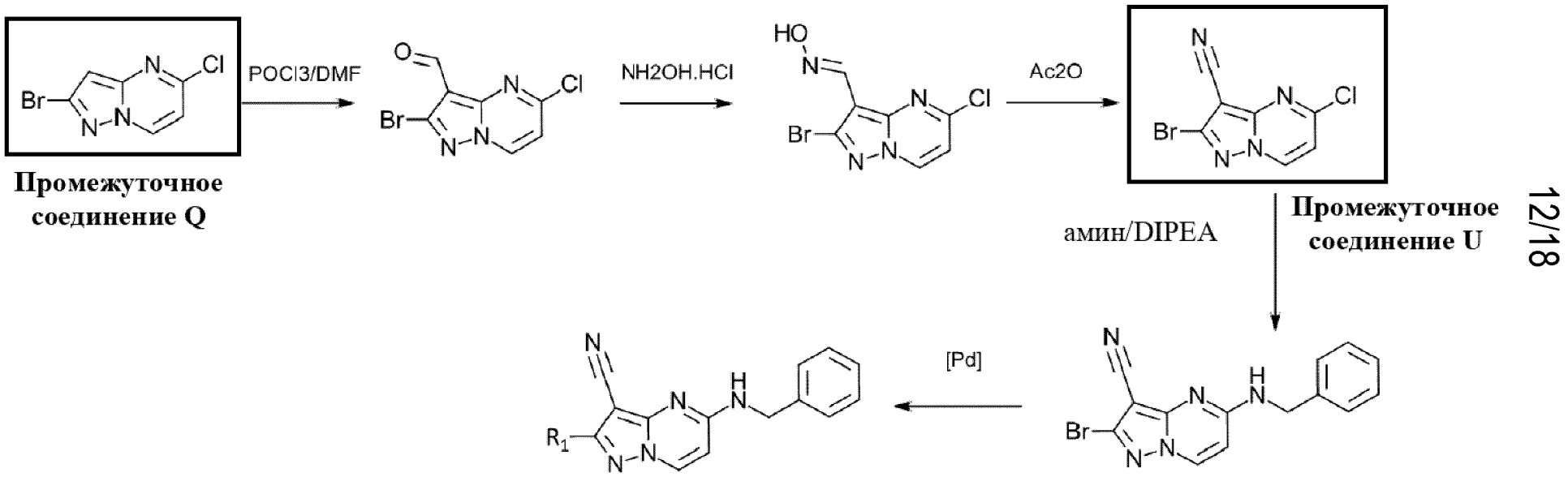
Фигура 9


NH2
N
N
H
O
+
O
O
Cs2CO3
OH
N
N
O
POCl3
амин
DIPEA
Cl
N
N
O
NIS
I
H
N
N
N
O
Промежуточное
соединение S
Pd
R2
Промежуточное
соединение S3
Промежуточное
соединение S2

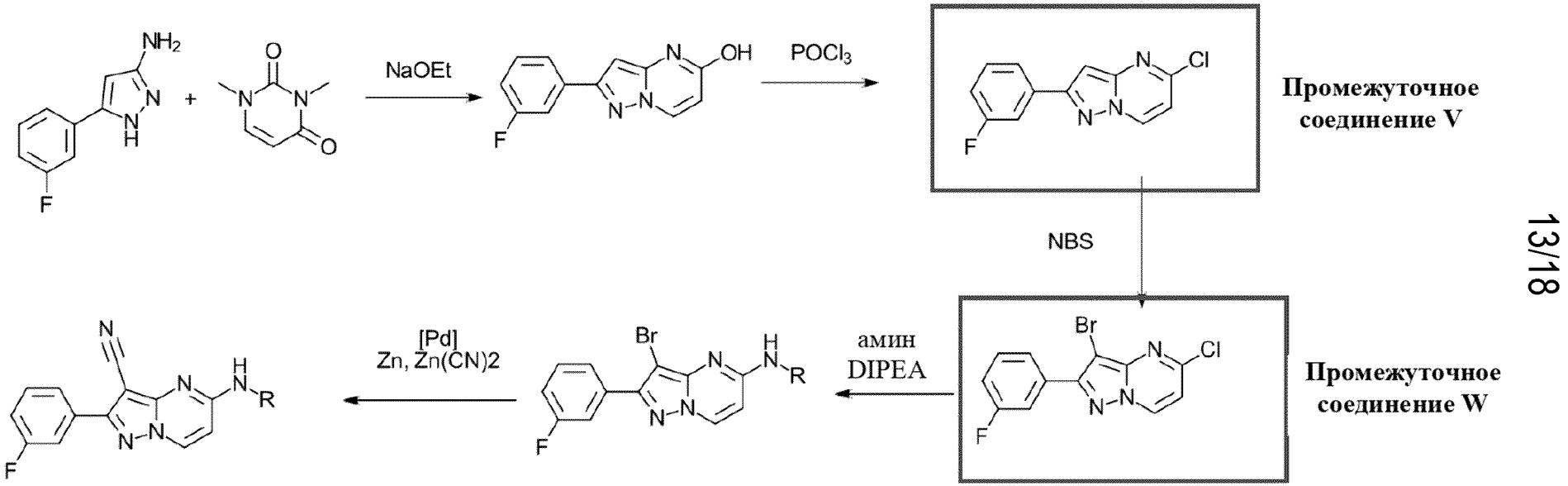
Фигура 10


K2CO3
MeI, NaOH
POCl3
a) NaBH4
b) MnO2
mCPBA
Амин
Промежуточное соединение X

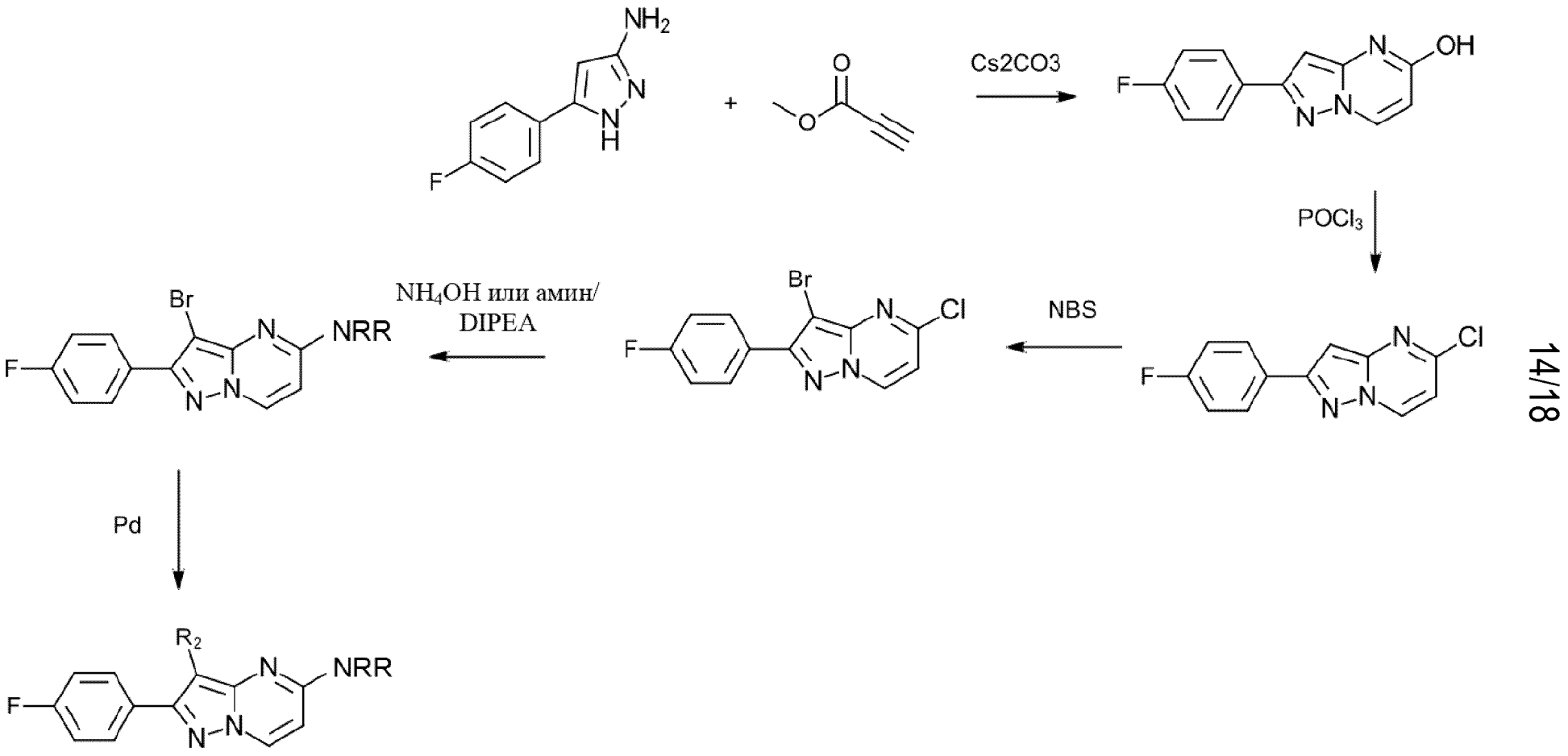
Фигура 11


Промежуточное соединение Q
POCl3/DMF
NH2OH.HCl
Ac2O
амин/DIPEA
Промежуточное соединение U
[Pd]

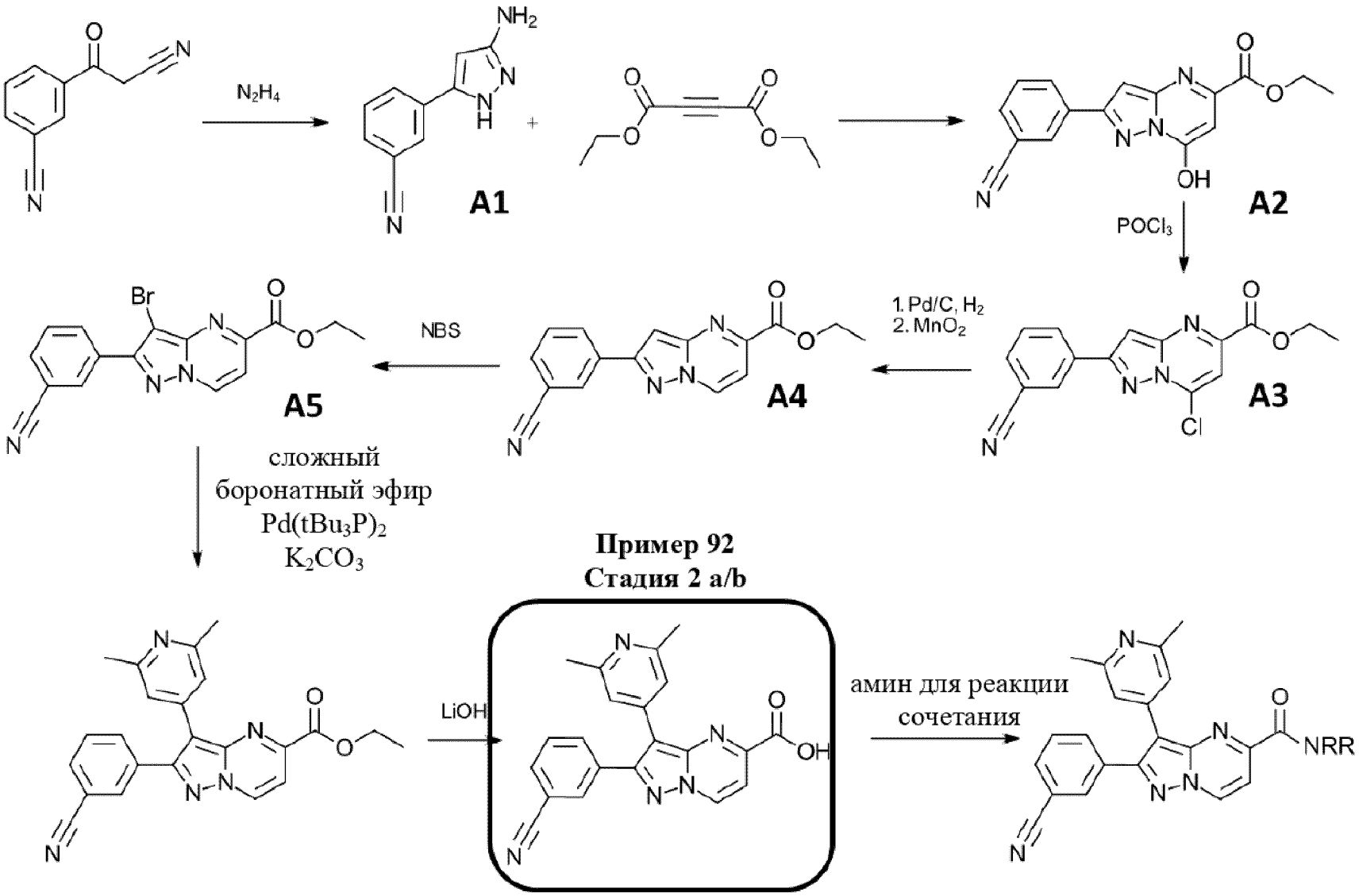
Фигура 12


NaOEt
POCl3
Промежуточное соединение V
NBS
амин
DIPEA
Промежуточное соединение W
[Pd]
Zn, Zn(CN)2

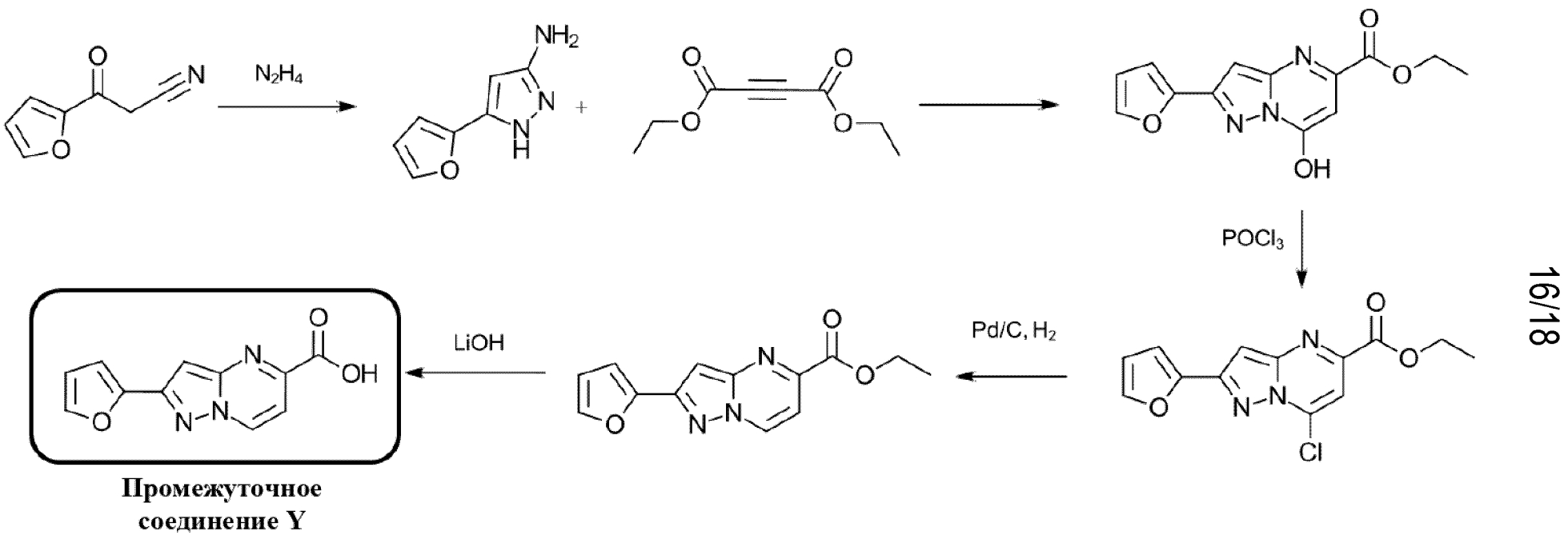
Фигура 13


NH2
N
N
H
F
+
O
O
Cs2CO3
F
N
OH
N
N
POCl3
F
N
Cl
N
N
NBS
F
Br
N
Cl
N
N
NH4OH или амин/
DIPEA
F
Br
N
NRR
N
N
Pd
F
R2
N
NRR
N
N

Фигура 14

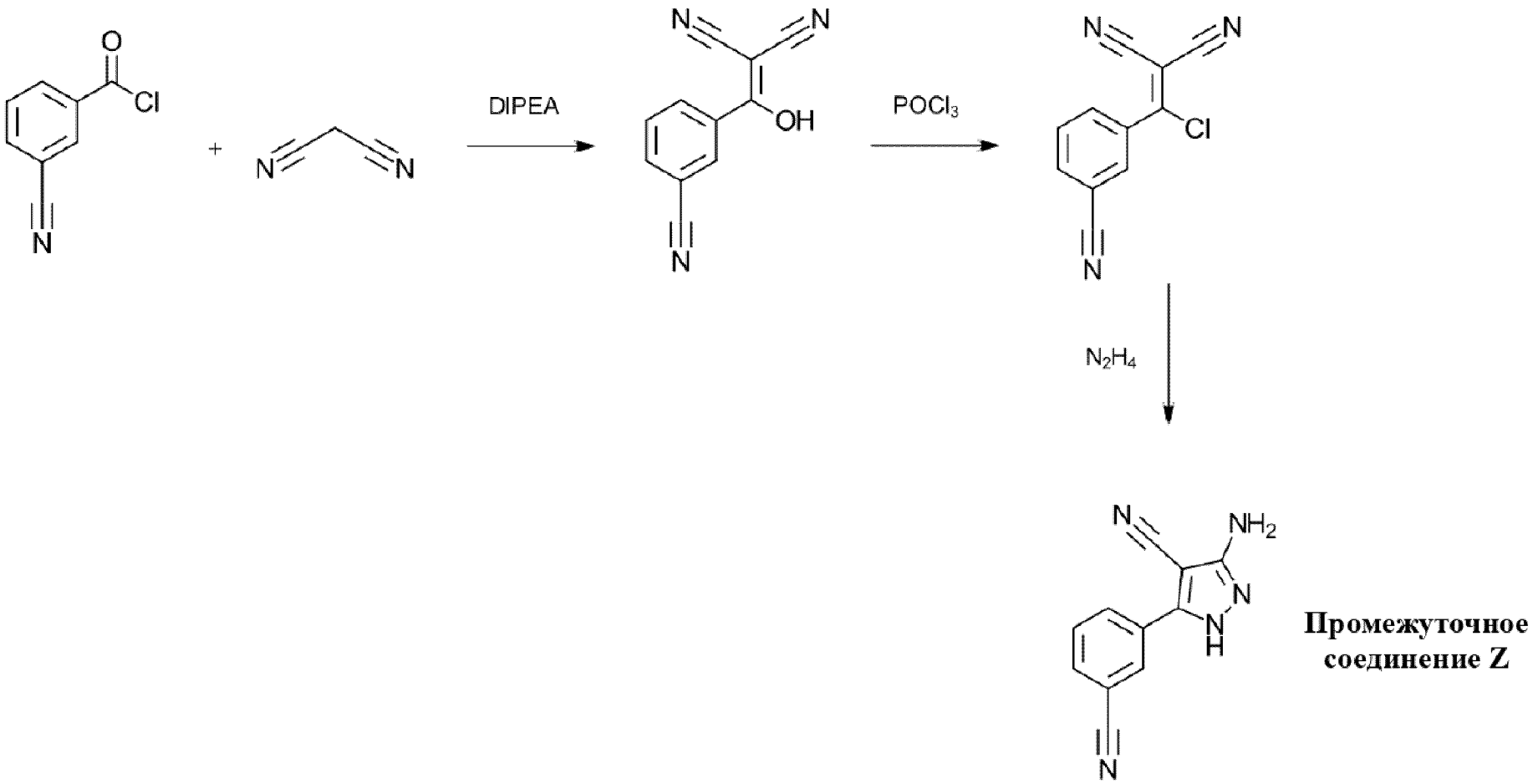

N_2H_4
A1
A2
$POCl_3$
A3
1. Pd/C, H_2
2. MnO_2
A4
NBS
A5
сложный
боронатный эфир
$Pd(tBu_3P)_2$
K_2CO_3
Пример 92
Стадия 2 a/b
LiOH
амин для реакции
сочетания
NRR

Фигура 15



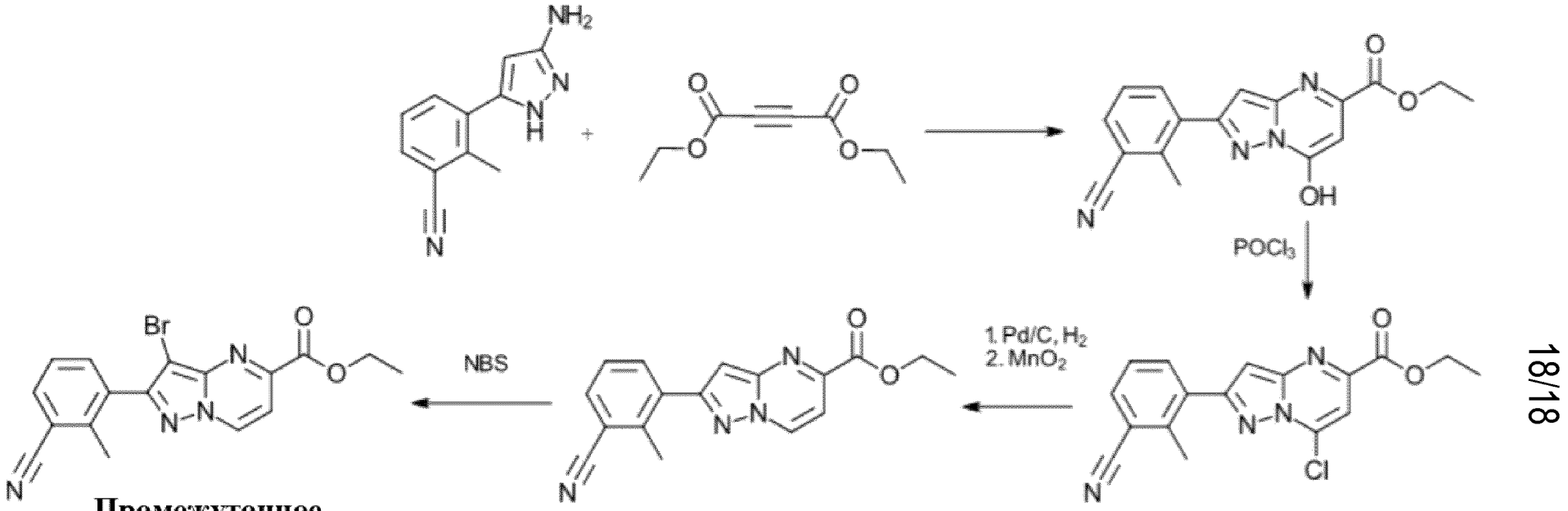
Промежуточное соединение Y

Фигура 16



Промежуточное соединение Z

Фигура 17



Промежуточное соединение AB

Те же условия, которые использовали в отношении промежуточного соединения A

Фигура 18