



(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 487/04 (2021.02); A61K 31/519 (2021.02); A61P 11/00 (2021.02); A61P 11/06 (2021.02); A61P 37/00 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2019121944, 21.12.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 21.12.2017

Дата регистрации:
 22.08.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 21.12.2016 EP 16205661.8

(43) Дата публикации заявки: 22.01.2021 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 22.08.2022 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 22.07.2019

(86) Заявка РСТ:
 EP 2017/084271 (21.12.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2018/115383 (28.06.2018)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
 "Юридическая фирма Городиский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

АЧЕТТА, Алессандро (IT),
 РАНКАТИ, Фабио (IT),
 КАПЕЛЛИ, Анна Мария (IT),
 КЛАРК, Дэвид Эдвард (IT),
 ТИССЕЛЛИ, Патриция (IT),
 ЭДВАРДС, Кристин (IT),
 БХАЛАЙ, Гурдип (IT)

(73) Патентообладатель(и):

КБЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: CN 103193780 A, 10.07.2013. WO
 2014144781 A1, 18.09.2014. RU 2008148962 A,
 20.06.2010.

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОПИРИМИДИНКАРБОКСАМИДА В
 КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ RHO-КИНАЗЫ

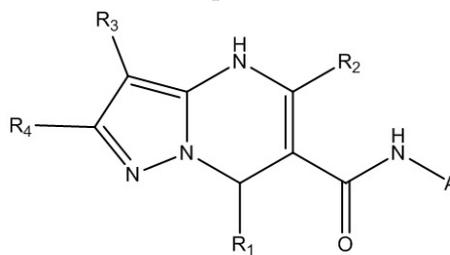
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению формулы (Ia) в виде отдельного энантиомера, диастереоизомера или их смеси в любой пропорции, а также его фармацевтически приемлемым солям, которые обладают ингибирующей активностью в отношении изоформ ROCK-I и ROCK-II суперспиральной Rho-ассоциированной протеинкиназы (ROCK) и могут найти применение при профилактике и/или лечении легочных заболеваний. В формуле (Ia)

R₃ и R₄ независимо выбирают из группы, состоящей из -H, CN, галогена, -NR₅R₆, (C₁-C₆)алкила и т.д.; R₅ и R₆ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из H, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)аминоалкила, (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила и т.д.; или R₅ и R₆ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный

гетероциклический радикал, где по меньшей мере один дополнительный кольцевой атом углерода в упомянутом гетероциклическом радикале может быть заменен по меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из N, S или O; R₁ выбирают из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, арил(C₁-C₆)алкила, арила; R₂ выбирают из (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкила; А представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из 1H-индазол-5-ила, 6-фтор-1H-индазол-5-ила, изохинолин-6-ила, тиено[2,3-с]пиридин-2-ила, тиено[3,2-с]пиридин-2-ила, [1,2,4]триазоло[4,3-а]

пиридин-7-ила, 1,6-нафтиридин-2-ила. Изобретение относится также к конкретным соединениям и фармацевтической композиции, обладающим указанной активностью. 3 н. и 4 з.п. ф-лы, 29 табл., 138 пр.



(Ia)

RU 2778478 C2

RU 2778478 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 487/04 (2021.02); *A61K 31/519* (2021.02); *A61P 11/00* (2021.02); *A61P 11/06* (2021.02); *A61P 37/00* (2021.02)

(21)(22) Application: **2019121944, 21.12.2017**(24) Effective date for property rights:
21.12.2017Registration date:
22.08.2022

Priority:

(30) Convention priority:
21.12.2016 EP 16205661.8(43) Application published: **22.01.2021 Bull. № 3**(45) Date of publication: **22.08.2022 Bull. № 24**(85) Commencement of national phase: **22.07.2019**(86) PCT application:
EP 2017/084271 (21.12.2017)(87) PCT publication:
WO 2018/115383 (28.06.2018)Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**ACCETTA, Alessandro (IT),
RANCATI, Fabio (IT),
CAPELLI, Anna Maria (IT),
CLARK, David Edward (IT),
TISSELLI, Patrizia (IT),
EDWARDS, Christine (IT),
BHALAY, Gurdip (IT)**

(73) Proprietor(s):

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)

(54) **BICYCLIC DIHYDOPYRIMIDINECARBOXAMIDE DERIVATIVES AS RHO-KINASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

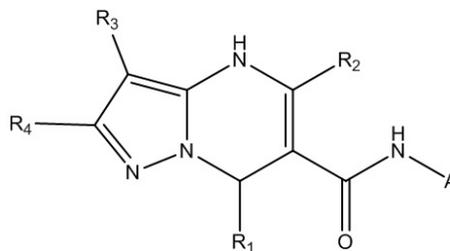
FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of the formula (Ia) in the form of individual enantiomer, diastereoisomer, or a mixture thereof in any proportion, as well as its pharmaceutically acceptable salts, which have inhibitory activity relatively to isoforms ROCK-I and ROCK-II of super-spiral Rho-associated protein kinase (hereinafter – ROCK); they can be used in the prevention and/or treatment of lung diseases. In the formula (Ia), R₃ and R₄ are independently selected from a group consisting of -H, CN, halogen, -NR₅R₆, (C₁-C₆)alkyl, etc.; R₅ and R₆, in each case, are

independently selected from a group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)aminoalkyl, (C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)heterocycloalkyl-(C₁-C₆)alkyl, etc.; or R₅ and R₆, together with a nitrogen atom, to which they are attached, form 4-6-element heterocyclic radical, where at least one additional ring carbon atom in the mentioned heterocyclic radical can be substituted with at least one heteroatom selected from N, S, or O; R₁ is selected from a group consisting of (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, aryl; R₂ is selected from (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl; A is bicyclic heteroaryl

selected from 1H-indazole-5-yl, 6-fluor-1H-indazole-5-yl, isoquinoline-6-yl, thieno[2,3-c]pyridine-2-yl, thieno[3,2-c]pyridine-2-yl, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-7-yl, 1,6-naphthyridine-2-yl. The invention also relates to specific compounds and a pharmaceutical composition having the specified activity.

EFFECT: obtaining compounds and a pharmaceutical composition having inhibitory activity relatively to ROCK isoforms.



(Ia)

7 cl, 29 tbl, 138 ex

R U
2 7 7 8 7 8
2 7 7 8 4 7 8
C 2
8 4 7 8

R U
2 7 7 8 4 7 8
C 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям, ингибирующим Rho-киназу (далее в настоящем документе ингибиторы ROCK); в частности, настоящее изобретение относится к бициклическим производным дигидропиримидинкарбоксамида, к способам
5 получения таких соединений, к содержащим их фармацевтическим композициям и к их терапевтическому применению.

Более конкретно, соединения согласно настоящему изобретению представляют собой ингибиторы активности или функции изоформ ROCK-I и/или ROCK-II суперспиральной Rho-ассоциированной протеинкиназы (ROCK).

Поэтому, соединения согласно настоящему изобретению могут быть применимы для лечения многих нарушений, ассоциированных с механизмами с участием ферментов ROCK, таких как легочные заболевания, включая астму, хроническую обструктивную
10 болезнь легких (COPD), идиопатический легочный фиброз (IPF) и легочную артериальную гипертензию (ПАН).

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Суперспиральная Rho-ассоциированная протеинкиназа (ROCK) относится к семейству AGC (PKA/PKG/PKC) серин-треониновых киназ. У человека были описаны две изоформы ROCK; ROCK-I (также называемая как p160 ROCK или ROCK β) и ROCK-II (ROCK α)
15 представляют собой белки массой приблизительно 160 кДа, содержащие N-концевой Ser/Thr-киназный домен с последующей суперспиральной структурой, плекстрин-гомологичным доменом и богатой цистеином областью на C-конце (Riento, K.; Ridley, A. J. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4, 446–456).

Как ROCK-II, так и ROCK-I, экспрессируется во многих тканях человека и грызунов, включая сердце, поджелудочную железу, легкие, печень, скелетную мускулатуру, почки
25 и головной мозг Riento, K.; Ridley, A. J. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4, 446–456). ROCK была определена как эффекторная молекула RhoA, которая вовлечена в целый ряд функций клетки, включая организацию актина, адгезию клеток, миграцию клеток и цитокинез (Riento, K.; Ridley, A. J. Rocks:
30 multifunctional kinases in cell behaviour. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4, 446–456; Feng Y, LoGrasso PV, Defert O, Li R. Rho Kinase (ROCK) Inhibitors and Their Therapeutic Potential. J Med Chem. 2016; 59(6):2269–300).

Она также вовлечена в регулирование сокращения гладких мышц посредством фосфорилирования эффекторов, таких как фосфатаза легких цепей миозина (MLC).
35 Действительно, ROCK играет важную роль в передаче сигналов, инициированной различными агентами, регулирующими сокращение гладкомышечных клеток в кровеносных сосудах и/или дыхательных путях, включая серотонин, ангиотензин II, эндотелин I, фактор роста тромбоцитов (PDGF) и уротензин II (Li Q, Xu Y, Li X, Guo Y, Liu G. Inhibition of Rho-kinase ameliorates myocardial remodeling and fibrosis in pressure
40 overload and myocardial infarction: role of TGF- β 1-TAK1. Toxicol Lett. 2012; 211(2):91–7; Shi J, Wei L. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology: the effect of fasudil. J Cardiovasc Pharmacol. 2013; 62(4):341–54).

На сегодняшний день только два ингибитора ROCK одобрены для клинического применения в Японии и/или в Китае: фасудил (Suzuki Y, Shibuya M, Satoh S, Sugiyama H, Seto M, Takakura K. Safety and efficacy of fasudil monotherapy and fasudil-ozagrel combination
45 therapy in patients with subarachnoid hemorrhage: sub-analysis of the post-marketing surveillance study. Neurol Med Chir (Tokyo). 2008; 48(6):241–7) был одобрен в 1995 году для лечения церебрального вазоспазма, и рипасудил (Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y,

Abe H, Fukushima A, Suganami H, Araie M; K-115 Clinical Study Group. One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94(1):e26–34) был одобрен в 2014 году для лечения глаукомы.

5 ROCK опосредует вазоконстрикцию и эндотелиальную дисфункцию, два ключевых компонента нескольких сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертензивная кардиопатия, заболевания коронарных артерий, атеросклероз, рестноз, феномен Рейно, инсульт и глаукому (Hartmann S, Ridley AJ, Lutz S. The Function of Rho-Associated Kinases ROCK1 and ROCK2 in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol.* 2015 Nov 20; 6:276). В частности, фармакологические данные клинических испытаний показывают, что ингибиторы ROCK снижают внутриглазное давление и демонстрируют благоприятные эффекты у пациентов с глаукомой (Inoue T, Tanihara H. Rho-associated kinase inhibitors: a novel glaucoma therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2013; 37:1–12). У пациентов с легочной гипертензией активность ROCK значительно выше как в тканях легких, так и в циркулирующих нейтрофилах, по сравнению с контролями (Duong-Quy S, Bei Y, Liu Z, Dinh-Xuan AT. Role of Rho-kinase and its inhibitors in pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther.* 2013; 137(3):352–64). Была установлена существенная корреляция между активностью ROCK в нейтрофилах и тяжестью и длительностью легочной гипертензии (Duong-Quy S, Bei Y, Liu Z, Dinh-Xuan AT. Role of Rho-kinase and its inhibitors in pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther.* 2013; 137(3):352–64). ROCK также может вносить вклад в развитие фиброза миокарда, гипертрофии миокарда и последующей сердечной недостаточности. Недавние экспериментальные исследования с использованием ингибиторов ROCK, таких как фасудил, показали пользу от ингибирования ROCK при ремоделировании миокарда (Li Q, Xu Y, Li X, Guo Y, Liu G. Inhibition of Rho-kinase ameliorates myocardial remodeling and fibrosis in pressure overload and myocardial infarction: role of TGF- β 1-TAK1. *Toxicol Lett.* 2012; 211(2):91–7). Мыши с недостаточностью каждой изоформы ROCK также демонстрировали сниженный фиброз миокарда в ряде патологических моделей ремоделирования миокарда (Shimizu T1, Liao JK. Rho Kinases and Cardiac Remodeling. *Circ J.* 2016; 80(7):1491–8).

30 ROCK также представляет собой перспективную мишень для лечения цереброваскулярных нарушений. Действительно, доклинические испытания указывают на то, что ингибирование Rho-киназы может снижать формирование/рост/разрыв как интракраниальных аневризм, так и церебральных кавернозных мальформаций (Bond LM, Sellers JR, McKerracher L. Rho kinase as a target for cerebral vascular disorders. *Future Med Chem.* 2015; 7(8):1039–53).

Сигнальный путь RhoA-ROCK важен для поддержания неэрегированного состояния полового члена, и фармакологическое ингибирование сигнального пути ROCK потенцирует расслабление гладких мышц NO-независимым способом, предполагая, что ROCK представляет собой новую терапевтическую мишень для лечения эректильной дисфункции (Sopko NA, Hannan JL, Bivalacqua TJ. Understanding and targeting the Rho kinase pathway in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol.* 2014; 11(11):622–8).

45 Активность ROCK представляет собой важный сигнальный механизм для взаимодействия лейкоцит-тромбоцит-эндотелий, для выхода лейкоцитов из границ сосудистого русла и отека. Сверхактивация Rho-киназы в эндотелиальных клетках вызывает увеличение проницаемости посредством разрыва межклеточных контактов, способствуя рекрутингу воспалительных клеток. В совокупности, такие данные указывают на роль ROCK в патологических состояниях, ассоциированных с острым и хроническим воспалением, а также с аутоиммунными заболеваниями. В частности,

выявлено участие метаболического пути ROCK в аутоиммунитете и аутоиммунных заболеваниях (Zanin–Zhorov A, Flynn R, Waksal SD, Blazar BR. Isoform–specific targeting of ROCK proteins in immune cells. *Small GTPases*. 2016; 7(3):173–177). Эти данные были подтверждены посредством демонстрации роли сигнального пути ROCK в развитии и функционировании Т–клеток, включая адгезию, хемотаксические ответы и антиген–зависимую активацию, а также благоприятный эффект ингибирования ROCK в экспериментальных моделях ревматоидного артрита и волчанки (LoGrasso, P; Feng, Y. Rho kinase inhibitors and their application to inflammatory disorders. *Curr. Top. Med. Chem*. 2009; 9, 704–723; Yoshimi, E.; Kumakura, F.; Hatori, C.; Hamachi, E.; Iwashita, A.; Ishii, N.; Terasawa, T.; Shimizu, Y.; Takeshita, N. Antinociceptive effects of AS1892802, a novel rho kinase inhibitor, in rat models of inflammatory and noninflammatory arthritis. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2010, 334, 955–963; Stirzaker RA, Biswas PS, Gupta S, Song L, Bhagat G, Pernis AB. Administration of fasudil, a ROCK inhibitor, attenuates disease in lupus–prone NZB/W F1 female mice. *Lupus*. 2012 May; 21(6):656–61). Ингибирующий эффект фасудила на миграцию Т–клеток мог бы расширить его клиническое применение в качестве нового средства терапии рассеянного склероза (Yu JZ, Ding J, Ma CG, Sun CH, Sun YF, Lu CZ, Xiao BG. Therapeutic potential of experimental autoimmune encephalomyelitis by Fasudil, a Rho kinase inhibitor. *J Neurosci Res*. 2010; 88(8):1664–72). Накапливающиеся данные также демонстрируют, что ROCK играет ключевую роль в регулировании трех существенных факторов в патогенезе воспалительного заболевания кишечника (IBD): разрывов в кишечном барьере, воздействия внутрипросветного содержимого на иммунциты слизистой и аномального иммунного ответа (Huang Y, Xiao S, and Jiang Q. Role of Rho kinase signal pathway in inflammatory bowel disease *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(3): 3089–3097). Клиническое применение ингибиторов ROCK при псориазе также находится под внимательным рассмотрением (Yiu ZZ, Warren RB. Novel Oral Therapies for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2016; 17(3):191–200).

Существует несколько независимых доказательств, что ROCK играют роль в патологии диабета. Действительно, нокаутные по ROCK1 мышцы демонстрируют резистентность к инсулину и могут иметь значительное увеличение индуцированной глюкозой секреции инсулина, ведущей к гиперинсулинемии (Lee D. H., Shi J., Jeoung N. H., Kim M. S., Zabolotny J. M., Lee S. W., et al. Targeted disruption of ROCK1 causes insulin resistance in vivo. *J. Biol. Chem*. 2009; 284, 11776–11780). Кроме того, исследования на моделях диабета 1 типа и 2 типа продемонстрировали независимые от артериального давления нефропротективные действия ROCKi при диабетическом заболевании почек (Komers R. Rho kinase inhibition in diabetic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(4): 551–9).

На сегодняшний день существует подтверждение, что ROCK вовлечена во многие метаболические пути, которые способствуют патологиям, ассоциированным с некоторыми острыми и хроническими легочными заболеваниями, включая астму, бронхоэктаз и ARDS/ALI. Учитывая биологический эффект ROCK, селективные ингибиторы обладают возможностью воздействовать на целый ряд патологических механизмов при респираторных заболеваниях, таких как гиперреактивность гладкой мускулатуры, бронхоконстрикция, воспаление дыхательных путей и ремоделирование дыхательных путей, нейромодуляция и раздражение, вызванное вирусной инфекцией респираторного тракта (Fernandes LB, Henry PJ, Goldie RG. Rho kinase as a therapeutic target in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2007 Oct; 1(1):25–33). Действительно, ингибитор Rho–киназы Y–27632 обуславливает бронходилатацию и снижает миграцию эозинофилов в легкие и гиперчувствительность

дыхательных путей (Gosens, R.; Schaafsma, D.; Nelemans, S. A.; Halayko, A. J. Rhokinase as a drug target for the treatment of airway hyperresponsiveness in asthma. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2006, 6, 339–348). Была продемонстрирована активация ROCK в легких у людей с

5 идиопатическим легочным фиброзом (IPF) и на животных моделях этого заболевания. Ингибиторы ROCK могут предупреждать фиброз в таких моделях и, что более важно, индуцировать регрессию уже сформировавшегося фиброза, указывая тем самым на ингибиторы ROCK, как на потенциально мощные фармакологические средства для

10 остановки прогрессирования легочного фиброза (Jiang, C.; Huang, H.; Liu, J.; Wang, Y.; Lu, Z.; Xu, Z. Fasudil, a rho-kinase inhibitor, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13, 8293–8307).

Накопленные данные поддерживают представление, что ROCK играет важные роли в развитии и прогрессии опухолей посредством регулирования многих ключевых функций клеток, ассоциированных с озлокачествлением, включая канцерогенность, рост опухоли, метастазирование, ангиогенез, апоптоз/выживание опухолевых клеток

15 и химиорезистентность (Wei L, Surma M, Shi S, Lambert-Cheatham N, Shi J. Novel Insights into the Roles of Rho Kinase in Cancer. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016; 64(4):259–78), указывая тем самым на ингибиторы ROCK, как на потенциально мощные фармакологические средства при злокачественных опухолях.

Введение перорального ингибитора ROCK эффективно облегчает клинические манифестации в экспериментальных моделях болезни трансплантат-против-хозяина (GVHD). (*Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(8):1104–11; *Blood.* 2016; 127(17):2144–54). Дополнительные исследования проливают свет на Rho-киназы, как на рациональные терапевтические мишени для лечения накопления тау-белка при прогрессирующем

20 надъядерном параличе (PSP) и кортико-базальной дегенерации (CBD). (Gentry et al., *J Neurosci.* 2016; 36(4):1316–23)

При различных нарушениях центральной нервной системы присутствует аномальная активация метаболического пути Rho/ROCK. ROCK активируется после повреждения головного и спинного мозга взрослого, и ингибирование ROCK приводит к ускоренной регенерации и усиленному восстановлению функций после повреждения спинного мозга

30 (Kubo T, Hata K, Yamaguchi A, Yamashita T. Rho-ROCK inhibitors as emerging strategies to promote nerve regeneration. *Curr Pharm Des.* 2007; 13(24):2493–9). Также было подтверждено, что ингибирование метаболического пути Rho/ROCK эффективно на животных моделях инсульта, воспалительных и демиелинизирующих заболеваний, болезни Альцгеймера и нейропатической боли (см. обзор в Mueller, B. K.; Mack, H.; Teusch, N. Rho kinase, a

35 promising drug target for neurological disorders. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2005, 4, 387–398).

Различные соединения были описаны в литературе в качестве ингибиторов Rho-киназ (см., например, WO2004/039796; WO2006/009889; WO2010/032875; WO2009/079008; WO2014/118133).

Гетероциклические дигидропиримидины раскрыты в WO2001/040231 в качестве

40 ингибиторов калиевых каналов.

Производные дигидротетразолопиримидина раскрыты в патенте США 2016/113931 для лечения и/или профилактики нейродегенеративного заболевания.

По-прежнему сохраняется потенциал для разработки новых и фармакологически улучшенных ингибиторов ROCK во многих терапевтических областях, таких как:

45 сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, эректильная дисфункция, фиброзные заболевания, резистентность к инсулину, почечная недостаточность, нарушения центральной нервной системы, аутоиммунные заболевания и онкология.

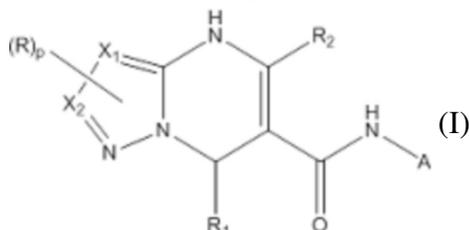
Ввиду целого ряда патологических ответов, которые опосредуются

ROCK–ферментами, существует постоянная потребность в ингибиторах таких ферментов, которые могли бы быть применимы для лечения многих нарушений.

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые представляют собой ингибиторы изоформ ROCK–I и ROCK–II суперспиральной Rho–ассоциированной протеинкиназы (ROCK), которые обладают терапевтически желаемыми характеристиками, в частности, многообещающими для некоторых легочных заболеваний, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), идиопатический легочный фиброз (IPF) и легочную гипертензию (PH) и, в особенности, легочную артериальную гипертензию (PAH).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



где значения X₁, X₂, R₁, R₂, A, p определены ниже в подробном описании настоящего изобретения, действующим в качестве ингибиторов ROCK, к процессам их получения, к содержащим их фармацевтическим композициям, как отдельно, так и в комбинации с одним или несколькими активными ингредиентами, в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

Согласно одному аспекту, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению для производства лекарственного средства.

Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения какого–либо заболевания, характеризующегося аберрантной активностью фермента ROCK и/или при котором желательно ингибирование активности, в частности, посредством селективного ингибирования изоформ фермента ROCK относительно других киназ.

Более того, настоящее изобретение относится к способу профилактики и/или лечения какого–либо заболевания, при котором желательно ингибирование фермента ROCK, причем указанный способ включает в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

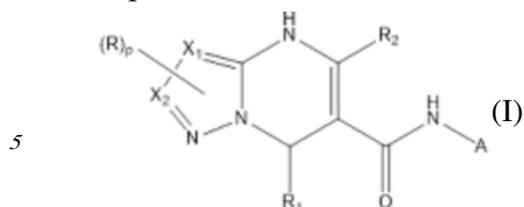
В частности, соединения согласно настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с другими активными ингредиентами, могут быть введены для профилактики и/или лечения легочного заболевания, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), идиопатический легочный фиброз (IPF) и легочную гипертензию (PH) и, в особенности, легочную артериальную гипертензию (PAH).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к классу соединений, действующих в качестве ингибиторов Rho–киназы (ROCK).

Упомянутый класс соединений ингибирует активность или функцию фермента ROCK, и, более конкретно, они представляют собой ингибиторы изоформ ROCK–I и ROCK–II Rho–ассоциированной формирующей суперспираль протеинкиназы (ROCK). Настоящее

изобретение относится к соединениям формулы (I)



где

X_1 и X_2 в каждом случае независимо представляют собой атом углерода или атом азота;

каждый R, при наличии, в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из

–H

CN,

галогена,

–NR₅R₆,

(C₁C₆)алкила,

(C₁C₆)галогеналкила,

(C₁C₆)гидроксиалкила,

(C₁C₆)аминоалкила,

(C₃C₁₀)циклоалкила,

(C₂C₆)алкенила,

(C₅C₇)циклоалкенила,

(C₂C₆)алкинила,

(C₂C₆)гидроксиалкинила,

гидроксикарбонила,

–OR₇,

(C₁C₆)алкилтио,

(C₁C₆)алкокси–(C₁C₆)алкила,

(C₁C₆)алкоксикарбонила,

(C₁C₆)аминоалкилкарбонила,

карбамоила,

(C₃C₆)циклоалкил–(C₁C₆)алкила,

(C₃C₆)гетероциклоалкил–(C₁C₆)алкила,

арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила;

где любой из упомянутых (C₃C₆)циклоалкила, арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила, в свою очередь, необязательно и независимо замещен одной или несколькими группами, выбранными из

галогена,

–ОН,

(C₁C₆)алкила,

(C₁C₆)галогеналкила,

(C₁C₆)гидроксиалкила,

(C₁C₆)аминоалкила,

(C₃C₁₀)циклоалкила,

(C₂C₆)алкенила,

5 (C₅C₇)циклоалкенила,

(C₂C₆)алкинила,

(C₂C₆)гидроксиалкинила,

(C₁C₆)алкоксила,

10 (C₁C₆)аминоалкилкарбонила;

R₅ и R₆ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из

H,

(C₁C₆)алкила,

(C₁C₆)галогеналкила,

15 (C₁C₆)гидроксиалкила,

(C₁C₆)аминоалкила,

(C₁C₆)аминоалкилкарбонила,

карбамоил-(C₁C₆)алкила

20 (C₁C₆)алкоксила,

(C₁C₆)алкокси-(C₁C₆)алкила,

(C₃C₆)гетероциклоалкил-(C₁C₆)алкила,

(C₃C₆)гетероциклоалкилоксиалканоила,

25 арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила;

где любой из упомянутых арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила, в свою очередь, необязательно и независимо замещен одной или несколькими группами, выбранными из

30 галогена,

-ОН,

(C₁C₆)алкила; или

R₅ и R₆ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют

35 4-6-членный гетероциклический радикал, где по меньшей мере один дополнительный кольцевой атом углерода в упомянутом гетероциклическом радикале может быть заменен по меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из N, S или O; причем упомянутый гетероциклический радикал может быть дополнительно необязательно замещен группой, выбранной из

H,

40 CN,

галогена,

-оксо,

-NR₅R₆

(C₁C₆)алкила,

45 (C₁C₆)галогеналкила,

(C₁C₆)гидроксиалкила,

(C₁C₆)аминоалкила,

(C₁C₆)алкоксила,
 (C₁C₆)алкокси-(C₁C₆)алкила,
 алканоила;

5 R₇ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из

H,

(C₁C₆)алкила,

(C₁C₆)галогеналкила,

10 (C₁C₆)гидроксиалкила,

(C₁C₆)аминоалкила,

(C₁C₆)алкокси-(C₁C₆)алкила,

(C₃C₆)гетероциклоалкил-(C₁C₆)алкила,

арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила;

15 где любой из упомянутых арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила, в свою очередь, необязательно и независимо замещен одной или несколькими группами, выбранными из

галогена,

-ОН,

20 (C₁C₆)алкила;

r равен 0 или 1 или 2;

R₁ выбирают из группы, состоящей из

(C₁C₆)алкила,

25 (C₁C₆)галогеналкила,

(C₁C₆)гидроксиалкила,

(C₁C₆)аминоалкила,

(C₃C₁₀)циклоалкила,

30 (C₂C₆)алкенила,

(C₅C₇)циклоалкенила,

(C₂C₆)алкинила,

(C₂C₆)гидроксиалкинила,

35 (C₃C₆)циклоалкил-(C₁C₆)алкила,

(C₃C₆)гетероциклоалкил-(C₁C₆)алкила,

арил(C₁C₆)алкила,

арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила;

40 причем каждый из циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила, в свою очередь, необязательно и независимо замещен одной или несколькими группами, выбранными из

нитро,

галогена,

45 -NR₅R₆,

CN,

-ОН,

-S(O)₂-(C₁C₆)алкила,

- (C₁C₆)алкила,
 (C₁C₆)галогеналкила,
 (C₁C₆)алкоксила,
 5 (C₁C₆)галогеналкоксила,
 (C₁C₆)аминоалкоксила,
 (C₁C₆)гидроксиалкоксила,
 (C₃C₆)гетероциклоалкилоксила,
 10 (C₃C₆)гетероциклоалкил-(C₁C₆)алкоксила,
 карбамоила,
 алканоила,
 арилоксила,
 арил-(C₁C₆)алкоксила,
 15 арилокси-(C₁C₆)алкила,
 (C₁C₆)алкоксикарбонила,
 (C₁C₆)алкокси-(C₁C₆)алкила,
 (C₁C₆)алкоксикарбониламино-,
 20 (C₁C₆)галогеналкила,
 (C₁C₆)гидроксиалкила,
 (C₂C₆)алкенила,
 (C₂C₆)алкинила,
 25 (C₂C₆)гидроксиалкинила,
 арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила;
 R₂ выбирают из
 (C₁C₆)алкила,
 30 (C₁C₆)галогеналкила,
 (C₁C₆)гидроксиалкила,
 (C₁C₆)аминоалкила,
 (C₃C₁₀)циклоалкила,
 35 (C₁C₆)алкоксила,
 (C₁C₆)алкокси-(C₁C₆)алкила;

А представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из

- галогена,
 40 -ОН,
 (C₁C₆)алкила,
 (C₁C₆)алкоксила,
 (C₂C₆)алкенила,
 45 (C₂C₆)алкинила,
 арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила;
 причем каждый из арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила, в свою очередь,
 дополнительно необязательно замещен,

или их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

5 Термин «фармацевтически приемлемые соли», используемый в настоящем документе, относится к производным соединений формулы (I), где исходное соединение подходящим образом модифицируют путем преобразования любой из кислой или основной группы (при наличии) в соответствующую аддитивную соль с любым основанием или кислотой, которые традиционно считаются фармацевтически приемлемыми.

10 Таким образом, подходящие примеры упомянутых солей могут включать в себя аддитивные соли неорганической или органической кислоты с остатками оснований, таких как аминогруппы, а также аддитивные соли неорганического или органического основания с остатками кислот, таких как карбоновые кислоты.

15 Катионы неорганических оснований, которые могут быть подходящим образом использованы для получения солей согласно настоящему изобретению, включают в себя ионы щелочных и щелочно-земельных металлов, таких как калий, натрий, кальций или магний.

Соли, полученные путем осуществления взаимодействия основного соединения, действующего как основание, с неорганической или органической кислотой с получением соли, включают в себя, например, соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой 20 кислоты, уксусной кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты и лимонной кислоты.

Термины «атомы галогена» или «галоген», используемые в настоящем документе, включают в себя фтор, хлор, бром и йод, предпочтительно хлор или фтор, в качестве заместителей альтернативно именуемые как бром-, йод-, хлор- или фтор-.

25 Термин «(C₁C₆)алкил» относится к неразветвленным или разветвленным алкильным группам, в которых число конституэнтных атомов углерода находится в диапазоне от 1 до 6. Конкретные алкильные группы представляют собой метил, этил, n-пропил, изопропил и трет-бутил.

30 Выражение «(C₁C₆)галогеналкил» относится к упомянутым выше «(C₁C₆)алкильным» группам, в которых один или несколько атомов водорода заменены одним или несколькими атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

35 Таким образом, примеры упомянутых (C₁C₆)галогеналкильных групп могут включать в себя галогенированные, полигалогенированные или полностью галогенированные алкильные группы, в которых все атомы водорода заменены атомами галогена, например, трифторметильная или дифторметильная группы.

40 Аналогичным образом, термины «(C₁C₆)гидроксиалкил» или «(C₁C₆)аминоалкил» относятся к определенным выше «(C₁C₆)алкильным» группам, в которых один или несколько атомов водорода заменены одной или несколькими гидроксигруппами (ОН) или аминогруппами, соответственно. Неограничивающими примерами соответственно являются гидроксиметил- и аминометил, диметиламинометил, диметиламиноэтил, и т.п.

45 В настоящем описании, если не предусмотрено иное, то определение «аминоалкила» охватывает алкильные группы (т.е. «(C₁C₆)алкильные» группы), замещенные одной или несколькими аминогруппами (NR₅R₆). Таким образом, примером аминоалкила является моноаминоалкильная группа, такая как R₅R₆N-(C₁C₆)алкил.

Применительно к заместителям R₅ и R₆, определенным выше и ниже в настоящем документе, дополнительно поясняется, что если R₅ и R₆ формируют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4–6–членный гетероциклический радикал, то по меньшей мере один дополнительный кольцевой атом в упомянутом гетероциклическом радикале необязательно заменен по меньшей мере одним гетероатомом (например, N, NH, S или O) и/или может содержать –оксо (=O) заместители. Следует понимать, что упомянутый гетероциклический радикал может быть дополнительно необязательно замещен по любому доступному положению кольца, а именно по доступному для замещения атому углерода или любому гетероатому. Замещение по атому углерода включает в себя спиро–дизамещение, а также замещение по двум смежным атомами углерода, с формированием в обоих случаях дополнительного 5–6–членного гетероциклического кольца. Таким образом, примерами упомянутых гетероциклических радикалов являются 1–пирролидинил, 1–пиперидинил, 1–пиперазинил, 4–морфолинил, пиперазин–4–ил–2–он, 4–метилпиперазин–1–ил, 4–метилпиперазин–1–ил–2–он, 7–метил–2,7–диазаспиро[3.5]нонан–2–ил, 2–метил–2,9–диазаспиро[5.5]ундекан–9–ил, 9–метил–3,9–диазаспиро[5.5]ундекан–3–ил, (3aR,6aS)–5–метил–октагидропирроло[3,4–с]пиррол–2–ил, 8–метил–2,8–диазаспиро[4.5]декан–2–ил, 5–метилоктагидропирроло[3,4–с]пиррол–2–ил и 1,1–диоксидотиоморфолин–4–ил.

Термин «(C₃C₁₀)циклоалкил» относится к насыщенным циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 10 кольцевых атомов углерода. Неограничивающие примеры включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил, полициклические кольцевые системы, такие как адамантанил.

Термин «(C₂C₆)алкенил» относится к неразветвленным или разветвленным углеродным цепям с одной или несколькими двойными связями, конъюгированными или неконъюгированными, в *цис*– или *транс*–конфигурации, в которых число атомов находится в диапазоне от 2 до 6.

По аналогии, термин «(C₅C₇)циклоалкенил» относится к циклическим углеводородным группам, содержащим от 5 до 7 кольцевых атомов углерода и одну или две двойные связи.

Термин «(C₂C₆)алкинил» относится к неразветвленным или разветвленным углеродным цепям с одной или несколькими тройными связями, в которых число атомов находится в диапазоне от 2 до 6.

Термин «(C₂C₆)гидроксиалкинил» относится к определенным выше «(C₁C₆)алкинильным» группам, в которых один или несколько атомов водорода заменены одной или несколькими гидроксигруппами (OH).

Термин «(C₂C₆)аминоалкинил» относится к определенным выше «(C₁C₆)алкинильным» группам, в которых один или несколько атомов водорода заменены одной или несколькими группами (–NR₅R₆).

Выражение «арил» относится к моно–, би– или трициклическим углеродным кольцевым системам, которые содержат от 6 до 20, предпочтительно от 6 до 15 кольцевых атомов, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Выражение «гетероарил» относится к моно–, би– или трициклическим кольцевым системам, содержащим от 5 до 20, предпочтительно от 5 до 15 кольцевых атомов, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и в которых по меньшей мере один кольцевой атом является гетероатомом (например, N, NH, S или O).

Примеры подходящих арильных и гетероарильных моноциклических кольцевых

систем включают в себя, например, радикалы фенила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, изотиазолила, тиазолила, пиридинила, пиримидинила, пирозина, триазинила, фуранила, и т.п.

Примеры подходящих арильных и гетероарильных бициклических кольцевых систем включают в себя радикалы нафталенила, бифениленила, пуридила, птеридинила, пиразолопиримидинила, бензотриазолила, бензоимидазолила, хинолинила, изохинолинила, индолила, изоиндолила, бензотиофенила, бензодиоксинила, дигидробензодиоксинила, инденила, дигидроинденила, дигидробензо[1,4]диоксинила, бензотиазол-2-ила, дигидробензодиоксепинила, бензооксазинила, 1Н-индазол-5-ила, 6-фтор-1Н-индазол-5-ила, изохинолин-6-ила, тиено[2,3-с]пиридин-2-ила, тиено[3,2-с]пиридин-2-ила, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ила, 1,6-нафтиридин-2-ила, и т.п.

Примеры подходящих арильных и гетероарильных трициклических кольцевых систем включают в себя радикалы флуоренила, а также бензоконденсированные производные упомянутых выше гетероарильных бициклических кольцевых систем.

По аналогии, выражения «арилен» и «гетероарилен» относятся к двухвалентным группам, таким как фенилен, бифенилен и тиенилен. Такие группы также обычно называют «арендиильными» или «гетероарендиильными» группами. Например, *орто*-фенилен также называют бензол-1,2-диилом. Тиенилен альтернативно называют тиофендиилом.

Производное выражение «(C₃C₆)гетероциклоалкил» относится к насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим (C₃C₆)циклоалкильным группам, в которых по меньшей мере один кольцевой атом углерода заменен по меньшей мере одним гетероатомом (например, N, S или O) или может содержать -оксо (=O) заместитель. Упомянутый гетероциклоалкил (т.е. гетероциклический радикал или группа) может быть дополнительно необязательно замещен по доступным положениям кольца, а именно по доступному для замещения атому углерода или любому гетероатому, или по доступной для замещения гетерогруппе. Замещение по атому углерода включает в себя спиро-дизамещение, а также замещение по двум смежным атомами углерода, с формированием в обоих случаях дополнительного конденсированного 5-6-членного гетероциклического кольца. Неограничивающие примеры (C₃C₆)гетероциклоалкила представлены радикалами пирролидинила, имидазолидинила, тиазолидинила, пиперазинила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, дигидро- или тетрагидропиридинила, тетрагидропиранила, пиранила, 2Н- или 4Н-пиранила, дигидро- или тетрагидрофуранила, дигидроизоксазолила, пирролидин-2-онила, и т.п.

Конкретными примерами упомянутых гетероциклических радикалов являются 1-пирролидинил, 1-метил-2-пирролидинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 4-морфолинил, пиперазин-4-ил-2-он, 4-метилпиперазин-1-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 4-метилпиперазин-1-ил-2-он, 7-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил, 2-метил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил, 9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил и (3aR,6aS)-5-метил-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил.

Термин «арил(C₁C₆)алкил» относится к арильному кольцу, присоединенному к неразветвленной или разветвленной алкильным группам, в которых число конституэнтных атомов углерода находится в диапазоне от 1 до 6, например, фенилметил- (т.е. бензил), фенилэтил или фенилпропил.

Термин «алканоил» относится к HC(O)- или к алкилкарбонильным группам (например, (C₁C₆)алкил-C(O)-), где значение «алкильной» группы определено выше. Неограничивающие примеры включают в себя формил, ацетил, пропаноил, бутаноил.

Термин «карбамоил» относится к группам–производным аминокарбонила C(O)NR₅R₆, где значения R₅ и R₆ определены выше в определении аминоалкильных групп и включают в себя замещенные (предпочтительно аминоалкил–замещенные) и спиро–замещенные производные. Неограничивающими примерами таких карбамоильных групп являются аминокарбонил, N,N–диметиламинкарбонил, (3,3–дифторциклобутил)аминокарбонил, пиперазин–1–карбонил, морфолин–N–карбонил, морфолин–N–карбонил и N–(2–(диметиламино)этил)–аминокарбонил, N–(2–(диметиламино)этил)–N–метиламинкарбонил, N–(3–(диметиламино)пропил)–N–метиламинкарбонил, 4–метилпиперазин–1–карбонил, 4–(диметиламино)пиперидин–1–карбонил, N–(2–(4–метилпиперазин–1–ил)этил)аминокарбонил, (2–морфолиноэтил)–аминокарбонил, N–метил–N–(2–морфолиноэтил)аминокарбонил, N–(2–(пиперидин–1–ил)этил)аминокарбонил, N–метил–N–(2–(пиперидин–1–ил)этил)аминокарбонил, N–(1–метилпиперидин–4–ил–метил)–аминокарбонил, N–метил–N–(1–метилпиперидин–4–ил)аминокарбонил, N–метил–N–(1–метилпиперидин–4–ил)аминокарбонил, 5–метилоктагидропирроло[3,4–с]пиррол–2–карбонил, N–циклопропил–аминокарбонил, 2–(пиперидин–1–ил)этиламинкарбонил. Термин «гидроксикарбонил» относится к концевой группе НОС(О)–.

Термин «(C₁C₆)алкокси» или «(C₁C₆)алкоксил» относится к неразветвленному или разветвленному углеводороду с указанным числом атомов углерода, присоединенному через мостик из атома кислорода.

Аналогичным образом, термин (C₁C₆)алкилтио» относится к неразветвленному или разветвленному углеводороду с указанным числом атомов углерода, присоединенному через мостик из атома серы (–S–).

Производное выражение «(C₁C₆)галогеналкокси» или «(C₁C₆)галогеналкоксил» относится к определенным выше галогеналкилам, присоединенным через мостик из атома кислорода. Неограничивающим примером является трифторметокси.

По аналогии, производные выражения «(C₃C₆)гетероциклоалкилоксил» и «(C₃C₆)гетероциклоалкил–(C₁C₆)алкоксил» относятся к гетероциклоалкильным группам, присоединенным через мостик из атома кислорода, и связанным гетероциклоалкилалкоксильным группам, соответственно. Неограничивающими примерами (C₃C₆)гетероциклоалкилоксильных и (C₃C₆)гетероциклоалкил–(C₁C₆)алкоксильных групп являются, соответственно, (пиперидин–4–ил)окси, 1–метилпиперидин–4–ил)окси, 2–(пиперидин–4–ил)этоксил, 2–(1–метилпиперидин–4–ил)этоксид и 2–(4–морфолино)этоксид.

Производные выражения «арилоксил» и «арил–(C₁C₆)алкоксил» относятся к арильным группам, присоединенным через мостик из атома кислорода, и связанным арилалкоксильным группам. Неограничивающими примерами таких групп являются фенилоксид и бензилоксид, соответственно.

Аналогичным образом, производные выражения «(C₃C₆)гетероциклоалкил–(C₁C₆)алкил» и «(C₃C₆)циклоалкил–(C₁C₆)алкил» относятся к определенным выше гетероциклоалкильным и циклоалкильным группам, присоединенным к оставшейся части молекулы посредством алкильной группы с указанным числом атомов углерода. Неограничивающими примерами являются пиперидин–4–ил–метил, циклогексилэтил.

Производное выражение «(C₁C₆)алкокси–(C₁C₆)алкил» относится к определенной выше алкоксигруппе, присоединенной к оставшейся части молекулы посредством

алкильной группы с указанным числом атомов углерода. Неограничивающим примером является, соответственно, метоксиметил.

Производное выражение «(C₁C₆)алкоксикарбонил» относится к определенной выше алкоксигруппе, присоединенной к оставшейся части молекулы посредством карбонильной группы. Неограничивающим примером является этоксикарбонил.

Дополнительное производное выражение «(C₁C₆)алокси-карбониламино» относится к определенной выше алкоксигруппе, присоединенной к оставшейся части молекулы посредством карбонильной группы, с последующей аминогруппой (NR₅).

Неограничивающим примером является трет-бутоксикарбониламино.

Таким образом, «(C₁C₆)алкоксикарбонил-(C₃C₆)гетероциклоалкил-(C₁C₆)алкил» относится к алкоксикарбонил-гетероциклоалкильным заместителям, связанным в указанном порядке и присоединенным к оставшейся части молекулы посредством алкильной группы с указанным числом атомов углерода. Неограничивающим примером является (трет-бутилпиперидин-1-карбоксилат)-4-илметил.

«(C₃C₆)гетероциклоалкилоксилалканоил» относится к определенным выше (C₃C₆)гетероциклоалкилоксильным и алканоильным заместителям, связанным в указанном порядке и присоединенным к оставшейся части молекулы посредством карбонильной группы. Неограничивающим примером является ((пиперидин-4-ил)окси)ацетил.

Производное выражение «(C₁C₆)аминоалкоксил» относится к определенным выше (C₁C₆)аминоалкильным группам, присоединенным через мостик из атома кислорода, и неограничивающим примером является (2-(диметиламино)этокси).

Выражение «(C₁C₆)гидроксиалкоксил» относится к определенным выше гидроксиалкильным группам, присоединенным к оставшейся части молекулы через мостик из атома кислорода. Неограничивающим примером является гидроксиэтокси.

Производное выражение «(C₁C₆)аминоалкилкарбонил» относится к определенной выше «(C₁C₆)аминоалкильной» группе, присоединенным к оставшейся части молекулы посредством карбонильной группы. Неограничивающими примерами являются 2-(пиперидин-1-ил)этилкарбонил, 2-(пирролидин-1-ил)ацетил.

Производное выражение «(C₁C₆)аминоалкилкарбамоил» относится к определенной выше «карбамоильной» группе, замещенной (C₁C₆)аминоалкильной группой (т.е. C(O)NR₅R₆, где например R₆ представляет собой (C₁C₆)аминоалкил). Неограничивающим примером является 2-(диметиламино)этилкарбамоил.

Аналогичным образом, производное выражение «карбамоил-(C₁C₆)алкил» относится к определенной выше «карбамоильной» группе, присоединенной к оставшейся части молекулы через алкильный мостик с указанным числом атомов углерода (т.е. группа -(C₁C₆)алкилC(O)NR₅R₆). Неограничивающим примером является 3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил.

Термин «арилалканоил» относится к арил-C(O) или арилалкилкарбонильной группе [например, арил(C₁C₆)алкил-C(O)-] где арил и алкил характеризуются определенными выше значениями. Неограничивающими примерами являются бензоильный, фенилацетильный, фенилпропаноильный или фенилбутаноильный радикалы.

Выражение «насыщенный, частично ненасыщенный или ароматический пяти- или шестичленный циклоалкан-диил, арилен-диил или гетероцикл-диил» относится к

соответствующему вицинально дизамещенному циклоалкановому или гетероциклическому остатку с пятью или шестью элементами, включая 1,2-, 1,3- или 1,4-бензол-диил; 2,3-, 3,4-, 4,5- или 5,6-пиридин-диил; 3,4-, 4,5- или 5,6-пиридазин-диил; 4,5- или 5,6-пиримидин-диил; 2,3-пиразин-диил; 2,3-, 3,4- или 4,5-тиофен-диил/ фуран-диил/пиррол-диил; 4,5-имидазол-диил/оксазол-диил/тиазол-диил; 3,4- или 4,5-пиразол-диил/изоксазол-диил/изотиазол-диил, их насыщенные или частично ненасыщенные аналоги, и т.п. Дизамещенные по неvicинальным атомам остатки (дирадикал), такие как 1,3- или 1,4-бензол-диил, также включаются.

Используемое в настоящем документе выражение «кольцевая система» относится к моно-, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, которые могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ненасыщенными, такими как арил, (C₃C₁₀)циклоалкил, (C₃C₆)гетероциклоалкил или гетероарил.

Используемые в настоящем документе термины «группа», «радикал», «фрагмент» или «заместитель» являются синонимами и предназначены для указания функциональных групп или фрагментов молекул, присоединенных к связи или другим фрагментам или молекулам. Считается, что пробел («-»), который не находится между двумя буквами или символами, представляет собой точку присоединения заместителя. В случае графического представления, точка присоединения в циклической функциональной группе обозначается точкой («•»), расположенной на одном из доступных кольцевых атомов, где функциональная группа присоединена к связи или другому фрагменту молекул.

Используемый в настоящем документе «оксо» фрагмент представляют как (O), в качестве альтернативы другому общему представлению, например, (=O). Таким образом, применительно к терминам общей формулы, карбонильную группу в настоящем документе предпочтительно представляют как -C(O)- в качестве альтернативы другим общим представлениям, таким как -CO-, -(CO)- или -C(=O)-. В общем, включенная в скобки группа представляет собой латеральную группу, не включенную в состав цепи, и когда это считается полезным, скобки используют для помощи в устранении неоднозначности линейных химических формул; например, сульфонильная группа -SO₂- может быть также представлена как S(O)₂- для устранения неоднозначности, например, в отношении сульфиновой группы -S(O)O-.

В тех случаях, если в соединениях формулы I присутствуют основные аминогруппы или группы четвертичного аммония, то могут присутствовать соли физиологически приемлемых анионов, выбранных среди хлорида, бромиды, йодида, трифторацетата, формиата, сульфата, фосфата, метансульфоната, нитрата, малеата, ацетата, цитрата, фумарата, тартрата, оксалата, сукцината, бензоата, пара-толуолсульфоната, памоата и нафталендисульфоната. Аналогичным образом, в присутствии кислых групп, таких как группы COOH, также могут присутствовать соответствующие соли физиологических катионов, включая, например, ионы щелочных и щелочноземельных металлов.

Специалистам в данной области техники следует понимать, что в случае содержания одного или нескольких стереогенных центров соединения формулы (I) могут существовать в виде оптических стереоизомеров.

Если соединения согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере один стереогенный центр, то соответственно они могут существовать в виде энантиомеров. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат два или более стереогенных центров, то они могут дополнительно существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что все такие отдельные энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси в любой пропорции охватываются объемом настоящего

изобретения. Абсолютная (R) или (S) конфигурация для атома углерода в стереогенном центре устанавливается на основании правил номенклатуры Кана–Ингольда–Прелога, основанных на старшинстве групп.

Атропоизомеры являются результатом затрудненного вращения вокруг одинарных связей, где барьер стерической деформации для вращения достаточно высок, чтобы сделать возможным выделение конформеров (Bringmann G et al, *Angew. Chemie Int. Ed.* 44 (34), 5384–5427, 2005. doi:10.1002/anie.200462661).

Атропоизомеры были определены Оки как конформеры, которые взаимно превращаются с временем полужизни около 1000 секунд при заданной температуре (Оки М, *Topics in Stereochemistry* 14, 1–82, 1983).

Аторопоизомеры отличаются от других хиральных соединений тем, что во многих случаях они могут быть уравновешены термически, тогда как в других случаях хиральной изомеризации это обычно возможно только химически.

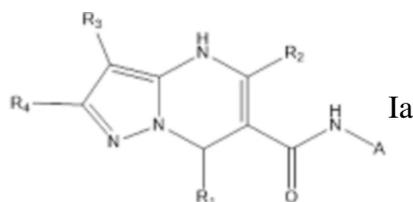
Разделение атропоизомеров возможно методами хирального разделения, такими как селективная кристаллизация. При атропоэнантиоселективном или атропоселективном синтезе один атропоизомер формируется в избытке по сравнению с другими. Атропоселективный синтез может проводиться путем использования хиральных добавок, таких как полученный из пролина асимметрический катализатор Кори–Бакши–Шибата (CBS), или посредством подходов, основанных на термодинамическом равновесии, когда реакция изомеризации благоприятствует получению одного атропоизомера по сравнению с другими.

Рацемические формулы соединений формулы (I), а также отдельные атропоизомеры (по существу свободные от их соответствующего энантиомера) и обогащенные стереоизомером смеси атропоизомеров включены в объем настоящего изобретения.

Таким образом, настоящее изобретение дополнительно относится к соответствующим дейтерированным производным соединений формулы (I), которые включены в объем настоящего изобретения.

Следует понимать, что все предпочтительные группы или варианты осуществления, описанные выше и ниже в настоящем документе для соединений формулы I, могут быть объединены между собой и применяться в равной степени с учетом соответствующих изменений.

Согласно первому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к определенным выше соединениям формулы (I), где каждый из X_1 и X_2 представляет собой атом углерода; представленным формулой Ia:



где R_3 и R_4 в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из

–H

CN,

галогена,

– NR_5R_6 ,

(C_1C_6)алкила,

(C_1C_6)галогеналкила,

(C_1C_6)гидроксиалкила,

(C₁C₆)аминоалкила,
 (C₃C₁₀)циклоалкила,
 (C₂C₆)алкенила, (C₅C₇)циклоалкенила,

5 (C₂C₆)алкинила,
 (C₂C₆)гидроксиалкинила,

гидроксикарбонила,
 –OR₇,

10 (C₁C₆)алкилтио,
 (C₁C₆)алкокси–(C₁C₆)алкила,
 (C₁C₆)алкоксикарбонила,
 (C₁C₆)аминоалкилкарбонила,

15 карбамоила,
 арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила;

где любой из упомянутых арила, гетероарила и (C₃C₆)гетероциклоалкила, в свою очередь, необязательно и независимо замещен одной или несколькими группами, выбранными из

20 галогена,
 –ОН,
 (C₁C₆)алкила,
 (C₁C₆)галогеналкила,
 (C₁C₆)гидроксиалкила,

25 (C₁C₆)аминоалкила,
 (C₃C₁₀)циклоалкила,
 (C₂C₆)алкенила,
 (C₅C₇)циклоалкенила,

30 (C₂C₆)алкинила,
 (C₂C₆)гидроксиалкинила,
 (C₁C₆)алкоксила,
 (C₁C₆)аминоалкилкарбонила;

35 причем значения всех остальных переменных определены выше;
 или их фармацевтически приемлемой соли. Особенно предпочтительными в данной первой группе соединений формулы Ia являются соединения, где А представляет собой изохинолин–6–ил, 4–метилизохинолин–6–ил или 1Н–индазол–5–ил,
 каждый из X₁ и X₂ представляет собой атом углерода;

40 R₃ в каждом случае независимо представляет собой Н или выбирают из группы, состоящей из

CN,

галогена, который представляет собой бром, хлор, фтор или йод,

45 (C₁C₆)алкоксикарбонила, который представляет собой этоксикарбонил,
 карбамоила, который представляет собой аминокарбонил, N–(2–(диметиламино)

этил)аминокарбонил или 4–метилпиперазин–1–карбонил; и

R₄ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из Н;

CN;

галогена, который представляет собой бром, хлор, фтор или йод;

–NR₅R₆, который представляет собой amino, 4–метилпиперазин–1–ил, 3–

(пиперидин–1–ил)пропанамидо, 2–(пирролидин–1–ил)ацетамидо, (

5 (1–метилпиперидин–4–ил)окси)ацетамидо;

(C₁C₆)алкила, который представляет собой метил, этил, пропил или изопропил;

(C₁C₆)галогеналкила, который представляет собой трифторметил;

(C₁C₆)гидроксиалкила, который представляет собой гидроксиметил;

10 (C₁C₆)алкилтио, который представляет собой метилтио;

(C₁C₆)аминоалкила, который представляет собой аминометил, диметиламинметил,

2–(N,N–диметиламино)этил, N–метил–N–(2–метоксиэтил)–2–аминоэтил, 2–(N–метил–N–

((1–метилпиперидин–4–ил)–метил)амино)этил, 3–метоксиазетидинилэтил, 3–

15 (N,N–диметиламинметил)азетидинилэтил, 3–(метоксиметил)–азетидинилэтил,

N–пирролидинилэтил, N–пиперидинилэтил, 4–метоксипиперидинилэтил, 4–

(пирролидин–1–ил)пиперидинилэтил, 4–метилпиперазин–N–илэтил,

(1–ацетилпиперазин–4–ил)–этил, морфолин–N–илэтил, (тиоморфолин–1,1–диоксид)

–4–илэтил, (8–метил–2,8–диаза Spiro[4.5]декан–2–ил)этил, (3–(пиперидин–1–ил)

пропанамидо)метил;

20 гидроксикарбонила;

(C₁C₆)алкокси–(C₁C₆)алкила, который представляет собой метоксиметил;

(C₁C₆)алкоксикарбонила, который представляет собой этоксикарбонил;

карбамоила, который представляет собой аминокарбонил,

25 N,N–диметиламинокарбонил, (3,3–дифторциклобутил)аминокарбонил, 3–оксо–3–

(пирролидин–1–ил)пропиламинокарбонил, пиперазин–1–карбонил,

морфолин–N–карбонил, морфолин–N–карбонил и N–(2–(диметиламино)этил)

аминокарбонил, N–(2–(диметиламино)этил)–N–метиламинокарбонил, N–(3–

(диметиламино)пропил)–N–метиламинокарбонил, 4–метилпиперазин–1–карбонил, 4–

30 (диметиламино)пиперидин–1–карбонил, N–(2–(4–метилпиперазин–1–ил)этил)

аминокарбонил, (2–морфолиноэтил)аминокарбонил, N–метил–N–(2–морфолиноэтил)

аминокарбонил, N–(2–(пиперидин–1–ил)этил)–аминокарбонил, N–метил–N–(2–

(пиперидин–1–ил)этил)аминокарбонил, N–(1–метилпиперидин–4–ил–метил)

аминокарбонил, N–метил–N–(1–метилпиперидин–4–ил)аминокарбонил, N–метил–N–

35 (1–метилпиперидин–4–ил)аминокарбонил, 5–метилоктагидропирроло[3,4–c]

пиррол–2–карбонил, N–циклопропиламинокарбонил, 2–(пиперидин–1–ил)

этиламинокарбонил; арила, который представляет собой *пара*–метоксифенил,

мета–метоксифенил, *орто*–метоксифенил;

(C₃C₆)гетероциклоалкила, который представляет собой оксетан–3–ил, (2–

40 (пиперидин–1–ил)этилкарбонил)пиперидин–4–ил,

R₁ выбирают из группы, состоящей из

(C₁C₆)алкила, который представляет собой изопентанил,

(C₃C₁₀)циклоалкила, который представляет собой циклогексанил, 4–(трифторметил)

45 циклогексил, адамантанил,

арил(C₁C₆)алкила, который представляет собой фенилэтил,

арила, который представляет собой *пара*–метилфенил, 4–(трет–бутил)фенил, 4–(гидрокси)фенил, *пара*–фторфенил, *пара*–хлорфенил, *пара*–бромфенил,

4-хлор-2-фторфенил, 4-хлор-3-фторфенил, 3-фтор-4-гидроксифенил, 4-(трифторметил)фенил, 3-фтор-4-(трифторметил)фенил, 2,3-дифтор-4-(трифторметил)фенил, 4-хлор-3-(трифторметил)фенил, 3-метоксифенил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, 3-феноксифенил, 2,3-дифтор-4-метилфенил, 3-фтор-4-метилфенил, 4-(дифторметил)-3-фторфенил;

5 гетероарила, который представляет собой пиперидинил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил, бензо[d]тиазол-2-ил, 2-хлор-5-пиридинил, 1H-индол-6-ил, 2-фенилтиазол-5-ил, 2-фенилоксазол-5-ил, бензо[b]тиофен-6-ил, 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил;

(C₃C₆)гетероциклоалкила, который представляет собой 1-метилпиперидин-4-ил, морфолин-N-ил;

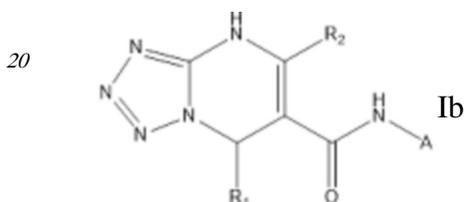
R₂ выбирают из (C₁C₆)алкила, который представляет собой метил,

(C₃C₁₀)циклоалкила, который представляет собой циклопропил,

(C₁C₆)алкокси-(C₁C₆)алкила, который представляет собой метоксиметил;

15 или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Согласно второму предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к определенным выше соединениям формулы (I), где p равен 0, и каждый из X₁ и X₂ представляет собой атом азота, представленным формулой Ib:



25 причем значения всех остальных переменных R₁, R₂, A определены выше,

или их фармацевтически приемлемым солям или сольватам. Особенно предпочтительными в данном втором варианте осуществления настоящего изобретения являются соединения формулы Ib, где A представляет собой 1H-индазол-5-ил, каждый из X₁ и X₂ представляет собой атом азота;

30 R₁ представляет собой арил, который представляет собой *para*-фторфенил, *para*-хлорфенил, 4-(трифторметил)фенил, 3-фтор-4-(трифторметил)фенил;

R₂ представляет собой (C₁C₆)алкил, который представляет собой метил;

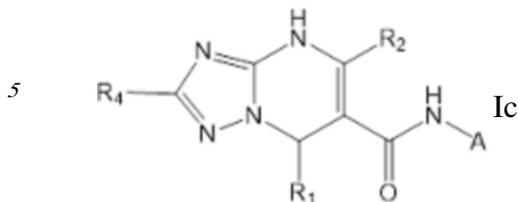
или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

35 Особенно предпочтительными являются соединения формулы I, где A представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из 1H-индазол-5-ил, 6-фтор-1H-индазол-5-ил, изохинолин-6-ил, тиено[2,3-с]пиридин-2-ил, тиено[3,2-с]пиридин-2-ил, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил, 1,6-нафтиридин-2-ил; причем значения всех остальных переменных определены выше, и их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

40 Еще более предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения являются соединения формулы Ia, где R₃ представляет собой H; R₄ представляет собой (C₁C₆)аминоалкил; R₁ представляет собой арил, замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена и (C₁C₆)галогеналкила; A представляет собой
45 изохинолин-6-ил, R₂ представляет собой (C₁C₆)алкил который представляет собой метил,.

Согласно третьему предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к определенным выше соединениям формулы (I), где X₁

представляет собой атом азота, и X₂ представляет собой атом углерода, представленным формулой Ic:



10 причем значения всех остальных переменных R₁, R₂, A определены выше; или их фармацевтически приемлемым солям или сольватам.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I, Ia или Ib или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями, как отдельно, так и в комбинации с одним или несколькими активными

15 ингредиентами.

Согласно одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к использованию соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения нарушений, ассоциированных с механизмами с участием ROCK-ферментов, в частности, для лечения нарушений, таких как легочные заболевания.

20

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям для применения при профилактике и/или лечении легочного заболевания, выбранного из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), идиопатического легочного фиброза (IPF), легочной гипертензии (PH) и, в особенности, легочной артериальной гипертензии (PAH).

25

Более того, настоящее изобретение относится к способу профилактики и/или лечения нарушений, ассоциированных с механизмами с участием ROCK-ферментов, причем упомянутый способ включает в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

30

В частности, настоящее изобретение относится к способам профилактики и/или лечения, где нарушение представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), идиопатический легочный фиброз (IPF), легочную гипертензию (PH) и, в особенности, легочную артериальную гипертензию (PAH).

35

В соответствии с конкретными вариантами осуществления, настоящее определение относится к соединениям, перечисленным ниже в таблице, и их фармацевтически приемлемым солям.

40

Пример	Комментарии	Название
1		этил-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
2		этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
3		этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(пара-толил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
4		этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
5		этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
6		этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(3-метоксифенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат

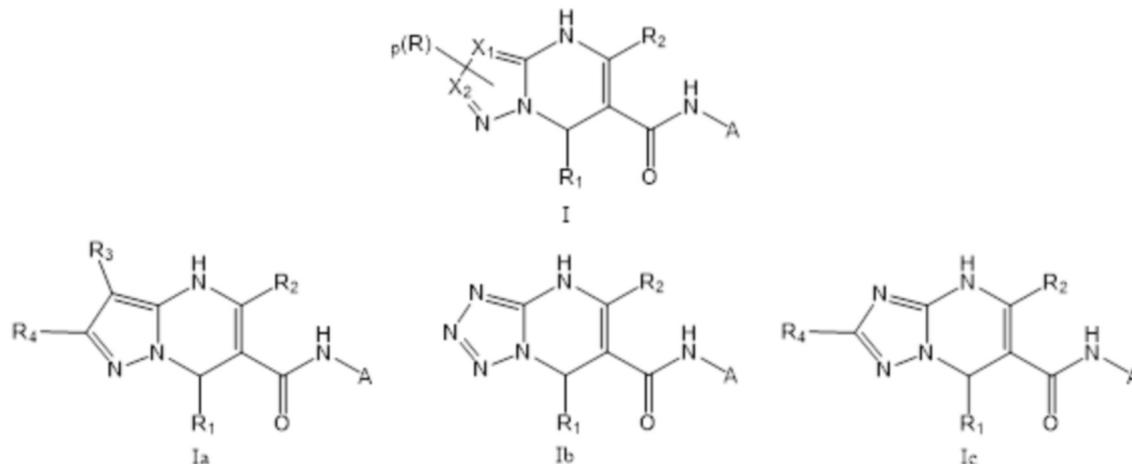
45

	7	этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-хлор-2-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
	8	этил-7-(бензо[d]тиазол-2-ил)-6-(изохиолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
5	9	этил-7-(4-гидроксифенил)-6-(изохиолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
	10	этил-7-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6-(изохиолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
	11	этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
10	12	этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
	13	этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-изобутил-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
	14	этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-циклогексил-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
	15	этил-6-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-илкарбамоил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
15	16	этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-3-циано-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат
	17	этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат
	18	3-циано-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
20	19	7-(4-фторфенил)-N6-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3,6-дикарбоксамид
	20	7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	21	7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксифенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	22	3-бром-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
25	23	7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	24	7-(4-хлорфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	25	7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	26	7-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
30	27	N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	28	7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2,5-диметил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	29	2-(трет-бутил)-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
35	30	2-бром-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	31	2-циано-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	32	7-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	33	N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
40	34	2-циано-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	35	N-(1H-индазол-5-ил)-2-(метоксиметил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	36	7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохиолин-6-ил)-2-(метоксиметил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
45	37	2-(2-(диметиламино)этил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохиолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	38	7-(1H-индол-6-ил)-N-(изохиолин-6-ил)-2-(метоксиметил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	39	7-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид
	40	N-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид

	72D	четвертый стереоизомер	7-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	73		6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоновая кислота
5	74		6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(para-толил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоновая кислота
	75		6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоновая кислота
	76		N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
10	77		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
	78		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-N2-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
	79		N2-(2-(диметиламино)этил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
	80		N2-(2-(диметиламино)этил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
15	81		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
	82		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(2-морфолиноэтил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
	83		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-N2-(2-морфолиноэтил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
20	84		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
	85		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-N2-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
	86		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(5-метилоктагидропирроло[3,4-c]пиррол-2-карбонил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
25	87		2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	88		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-N2-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
	89		N2-(3-(диметиламино)пропил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
	90		7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(морфолин-4-карбонил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
30	91		7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	92		N3-(2-(диметиламино)этил)-7-(4-фторфенил)-N6-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3,6-дикарбоксамид
	93		7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(пиперазин-1-карбонил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	94		2-((диметиламино)метил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
35	95		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(морфолинометил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	96		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	97		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(пиперидин-1-ил-метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
40	98		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	99		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-((4-метоксипиперидин-1-ил)метил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	100		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	101		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-((3-метоксиметил)азетидин-1-ил)метил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
45	102		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(пирролидин-1-ил-метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	103		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-((8-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	104		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-((метил((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид

		N2-(3,3-дифторциклобутил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-4,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
5		2-амино-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(3-(пиперидин-1-ил)пропанамидо)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(2-(пирролидин-1-ил)ацетамидо)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(2-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)ацетамидо)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
10		7-(3-фтор-4-метилфенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(2-(пирролидин-1-ил)ацетамидо)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(1-(3-(пиперидин-1-ил)пропанойл)пиперидин-4-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
		7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
15	элюируемый первым энантиомер	7-(2,3-дифтор-4-(трифторметил)фенил)-2-((диметиламино)метил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	элюируемый вторым энантиомер	7-(2,3-дифтор-4-(трифторметил)фенил)-2-((диметиламино)метил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	элюируемый вторым энантиомер	7-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-2-((диметиламино)метил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
20	элюируемый первым энантиомер	7-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-((диметиламино)метил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	элюируемый вторым энантиомер	7-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-((диметиламино)метил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид
	элюируемый первым энантиомер	7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-4,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид
	элюируемый вторым энантиомер	7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-4,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-2,6-дикарбоксамид

Соединения формулы (I, Ia, Ib и Ic) согласно настоящему изобретению:



включая все соединения, перечисленные выше в настоящем документе, могут быть получены из легкодоступных исходных веществ с использованием последующих общих способов и методик, или с использованием слегка модифицированных способов, легко доступных специалистам в данной области техники. Хотя в настоящем документе может быть представлен или описан конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет понятно, что все варианты осуществления или аспекты настоящего изобретения могут быть получены с использованием способов, описанных в настоящем документе, или с использованием других известных способов, реагентов и исходных веществ. В том случае, если приведены обычные или предпочтительные условия протекания процесса (т.е., значения температуры реакций, времени, мольные соотношения реагентов, растворители, значения

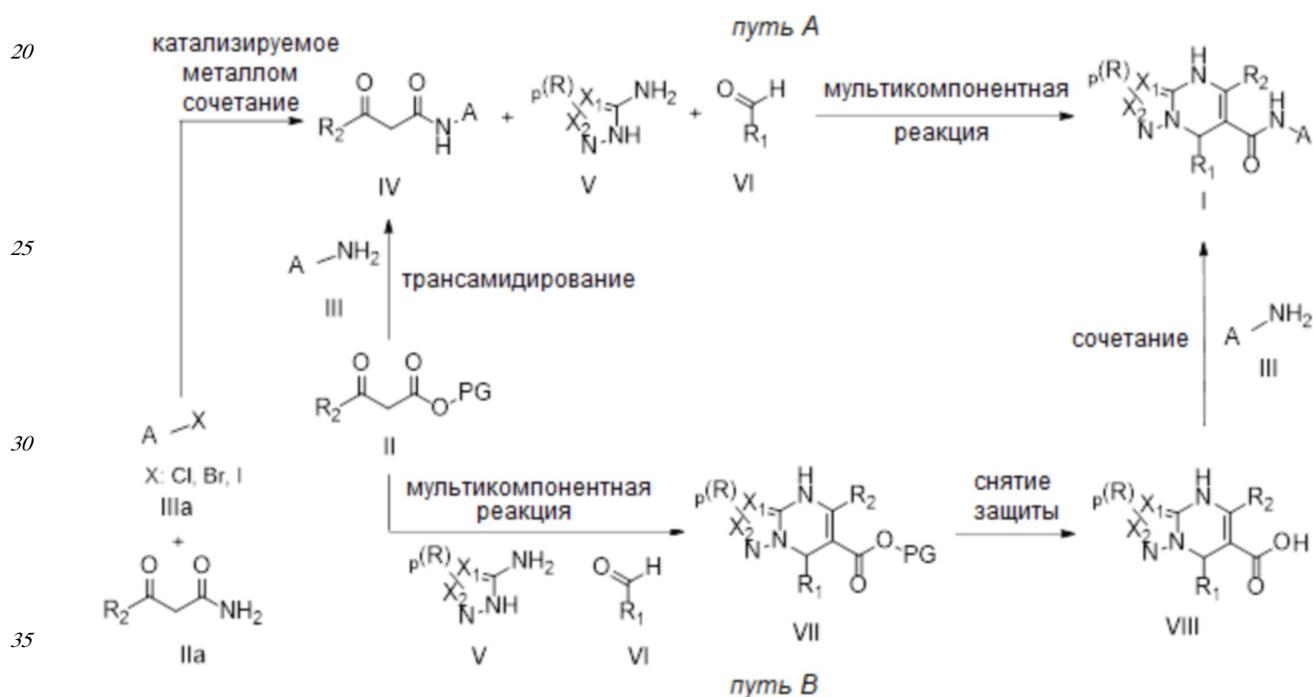
давления, и т.д.), то другие условия протекания процесса также могут быть использованы, если не указано иное. Хотя оптимальные реакционные условия могут варьировать в зависимости от конкретно используемых реагентов или растворителя, такие условия могут быть легко определены специалистами в данной области техники посредством рутинных процедур оптимизации.

Таким образом, способы получения, описанные ниже и приведенные на последующих схемах, не должны рассматриваться как ограничивающие объем способов синтеза, доступных для получения соединений согласно настоящему изобретению.

В некоторых случаях, требуется стадия маскировки или защиты чувствительных или реакционноспособных фрагментов, и общеизвестные защитные группы используются в соответствии с общими канонами химии (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 4th Edition, Wiley, 2007).

Соединения формулы (I, Ia, Ib и Ic), включая все соединения, перечисленные выше в настоящем документе, как правило, могут быть получены в соответствии с методиками, представленными ниже на схемах. Если конкретная деталь или стадия отличается от общих схем, то ее детализируют в конкретных примерах и/или на дополнительных схемах.

Схема 1



Соединения формулы I могут быть получены в соответствии со схемой 1 (путь A) посредством мульткомпонентной сборки аминоксодержащего пятичленного гетероцикла формулы V, альдегида формулы VI и бета-кетоамида формулы IV в реакции Биджинелли. Реакция Биджинелли может проводиться посредством целого ряда реакционных условий, описанных в L.L. Kurti, B. Czako; Strategic applications of Named reactions in Organic Syntheses, Elsevier academic Press, 2005, и легко адаптируемых и оптимизируемых специалистами в данной области техники. В некоторых случаях, где (R)_p содержит первичную или вторичную аминогруппу, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такой аминоксодержащий фрагмент может потребовать введения одной или нескольких защитных групп для маскировки реакционной способности аминогруппы. Подходящей защитной группой для аминоксодержащего фрагмента может являться карбамат, такой как Boc (трет-бутоксикарбонил), Cbz

(бензилоксикарбонил) или этилкарбамат, который будет удален на наиболее подходящей стадии синтеза в соответствии с общими канонами химии (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 4th Edition, Wiley, 2007).

5 Реакционные условия, которые могут применяться для получения соединений формулы I, состоят из нагревания соответствующих трех компонентов (IV, V и VI) в подходящем полярном растворителе, таком как DMF, THF, EtOH или MeCN, в присутствии или в отсутствие основания (такого как NaHCO₃, пиридин или пиперидин) или кислого катализатора (такого как H₂SO₄, TsOH или Yb(OTf)₃). Взаимодействие

10 обычно проводится при температуре выше к.т. и может потребовать времени, варьирующее от часов до суток. Бета-кетоамиды IV могут быть получены в реакции трансамидирования путем осуществления взаимодействия бета-кетоэфира II, например, производного трет-бутилового эфира, метилового эфира или этилового эфира, с подходящим аминоксодержащим гетероциклом III в полярном органическом

15 растворителе, таком как MeCN или DMF, при высокой температуре (100–120°C или выше). Согласно другому подходу, промежуточный продукт IV может быть получен из соответствующего гетероциклического галогенида IIIа и бета-кетоамида IIа посредством катализируемой металлом конденсации, такой как гетерокоденсация по Бухвальду. Например, может быть осуществлено взаимодействие гетероциклического

20 бромида IIIа с бета-кетоамидом IIа в присутствии подходящей палладий-содержащей системы, такой как Pd₂(dba)₃/Xantphos, при нагревании около 100°C в полярном органическом растворителе, таком как диоксан или DMF, в течение нескольких часов. Схема 1 (*путь А*) предусматривает по меньшей мере один неограничивающий путь синтеза для получения примеров 1–40, примеров 113–117 и примеров 130, 136.

25 Соединения формулы I могут быть необязательно получены (в соответствии со схемой 1, *путь В*) путем амидной конденсации промежуточного продукта VIII и промежуточного продукта III в присутствии подходящего агента конденсации, такого как NATU, COMU или EDC, и основания, такого как DIPEA, TEA или DMAP, в подходящем органическом растворителе, таком как DMF, THF или DCM. Как правило, взаимодействие проводят

30 в течение времени от нескольких часов до времени в течение ночи и приблизительно при комнатной температуре. Промежуточный продукт VIII может быть получен путем снятия защиты с соответствующей защищенной карбоновой кислоты VII, которое зависит от типа сложного эфира, используемого в качестве уходящей группы. Например, если уходящая группа представляет собой трет-бутил, то снятие защиты может

35 проводиться в неполярных органических растворителях, таких как DCM или Et₂O, в присутствии TMSOTf/DIPEA или TFA. Промежуточный продукт VII может быть получен в реакции Биджинелли посредством сборки подходящего защищенного бета-кетоэфира II, аминоксодержащего пятичленного гетероцикла V и альдегида VI, и он может быть получен путем использования тех же самых реакционных условий, что и описанные

40 выше для получения соединений формулы I. Схема 1 (*путь В*) предусматривает по меньшей мере один неограничивающий путь синтеза для получения примеров 41 и 42.

Соединение формулы I, которое содержит первичную или вторичную аминогруппу в (R)_p, может быть затем соответствующим образом преобразовано до соединения

45 согласно настоящему изобретению, содержащего соответствующий первичный или вторичный амид. Амидная конденсация может осуществляться посредством целого ряда реакционных условий, например, осуществление взаимодействия первичного или вторичного амина и карбоновой кислоты может проводиться в присутствии подходящего агента конденсации, такого как NATU, HBTU или COMU, в присутствии

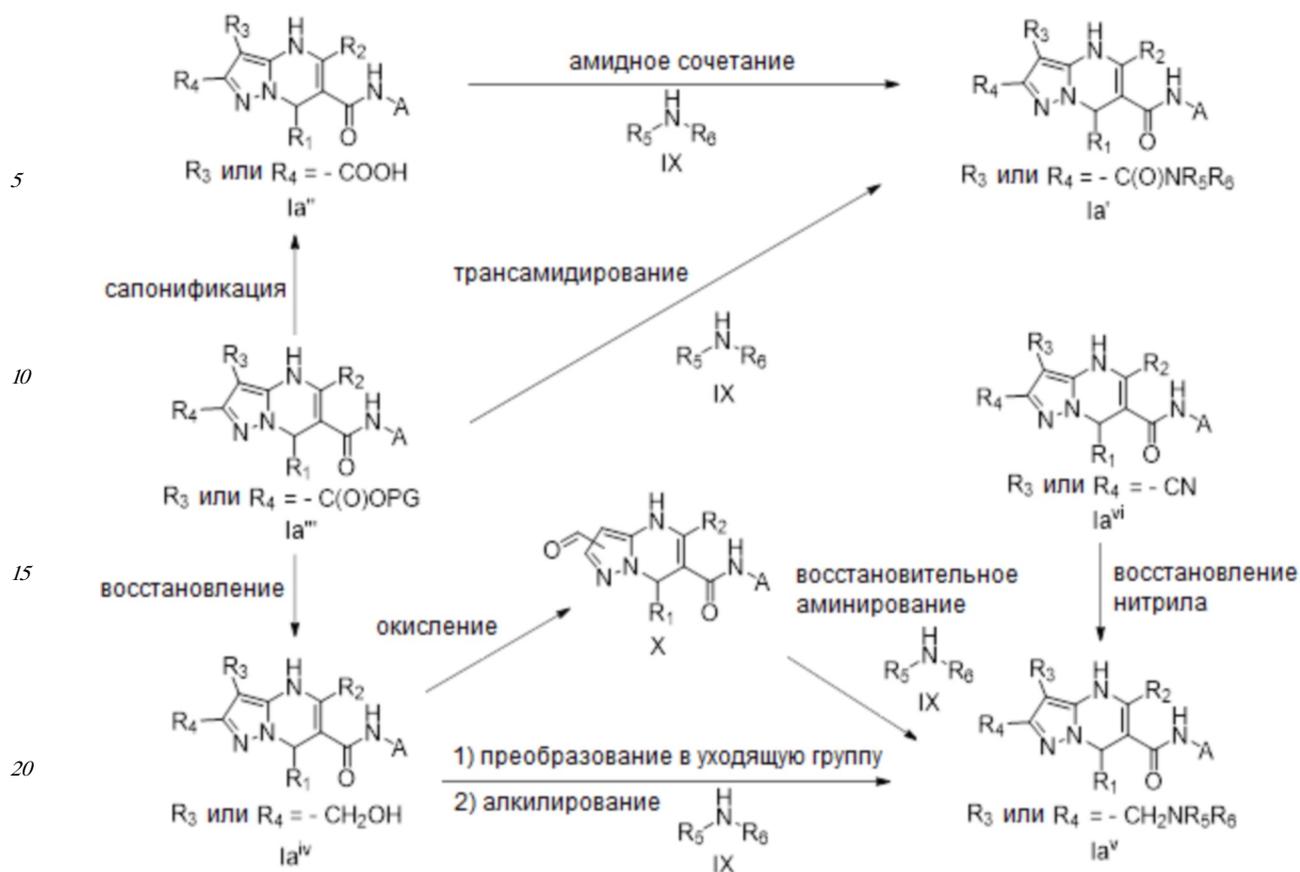
органического основания, такого как DIPEA или TEA, в полярном органическом растворителе, таком как DMF или диоксан, при комнатной температуре или выше с получением целевого продукта–амин. Описанная трансформация предусматривает по меньшей мере один неограничивающий путь синтеза для получения примеров 131–135 и примеров 137A/137B и 138A/138B.

В соответствии со схемой 2, соединения формулы Ia', где R₃ или R₄ представляет собой амид (R₃ или R₄=C(O)NR₅R₆), могут быть получены путем амидной конденсации соединения Ia'', где R₃ или R₄ представляет собой карбоновую кислоту (R₃ или R₄=COOH), с аминами формулы IX в присутствии подходящего агента конденсации, такого как HATU, COMU или EDC, и основания (DIPEA, TEA или DMAP) в подходящей органической среде, такой как DMF, NMP, DCM или THF. Соединения формулы Ia'', где R₃ или R₄ представляет собой амид (R₃ или R₄=COOH), могут быть получены путем снятия защиты с соответствующего сложного эфира Ia''' (R₃ или R₄=C(O)OPG) в условиях, которые зависят от типа выбранной уходящей группы PG и легко применимы специалистами в данной области техники. В качестве альтернативы, соединения Ia' (R₃ или R₄=C(O)NR₅R₆) могут быть получены из соединения Ia''' (R₃ или R₄=C(O)OPG) путем проведения реакции трансамидирования с использованием амина формулы IX. Например, если уходящая группа PG представляет собой Et или Me, то такая трансформация может проводиться путем осуществления взаимодействия сложного эфира Ia''' и амина IX в присутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как AlMe₃ или DABAL, в подходящем апротонном органическом растворителе, таком как толуол или 1,2–дихлорэтан, при комнатной температуре или выше.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, соединения формулы Ia^{iv}, где R₃ или R₄ представляет собой гидроксиметиленовый остаток (R₃ или R₄=CH₂OH), могут быть получены путем восстановления соответствующего прекурсора Ia''', где R₃ или R₄ представляет собой сложный эфир (R₃ или R₄=C(O)OPG). Если уходящая группа PG представляет собой метил–или этил, то такая трансформация может проводиться путем осуществления взаимодействия сложного эфира с восстановителем, таким как LАH или DIBAL–H, в подходящем апротонном органическом растворителе, таком как THF или Et₂O, как правило, при температуре ниже к.т.

Соединения формулы Ia^v, где R₃ или R₄ представляет собой метиленамин (R₃ или R₄=CH₂NR₅R₆) могут быть получены из промежуточного продукта–альдегида X и амина IX в условиях восстановительного аминирования. Например, восстановительное аминирование может проводиться в растворителе, таком как DCM, MeOH или THF, с использованием восстановителя, такого как NaBH(OAc)₃, NaBH₃CN или NaBH₄. Может быть удобно взаимодействие соединений X и IX осуществлять до добавления восстановителя. Реакция мягко протекает при комнатной температуре в течение 2 часов. Промежуточный продукт X может быть получен путем селективного окисления соответствующего спирта Ia^{iv} (R₃ или R₄=CH₂OH) с использованием окислителя, такого как перйодинан Десс–Мартина, IBX или MnO₂, в подходящем органическом растворителе, таком как DCM или THF.

Схема 2



Соединения формулы Ia^v, где R₃ или R₄ представляет собой метиленамин (R₃ или R₄=CH₂NR₅R₆) могут быть необязательно получены из соответствующего спирта Ia^{iv} (R₃ или R₄=CH₂OH) путем преобразования сначала спиртового фрагмента в уходящую группу LG, такую как метансульфонат, тозилат или галоген, а затем путем замены уходящей группы LG амином IX. Например, если в качестве уходящей группы LG используется метансульфонат, то взаимодействие Ia^{iv} (R₃ или R₄=CH₂OH) с MsCl может проводиться в органическом растворителе, таком как DMF, THF или MeCN, в присутствии органического основания, такого как DIPEA или TEA, как правило, при температуре ниже к.т. Спирт, активированный в виде метансульфоната или галогена, может быть также использован для алкилирования амина IX в полярном органическом растворителе, таком как THF, DMF или MeCN, при комнатной температуре или ниже. Схема 2 предусматривает по меньшей мере один неограничивающий путь синтеза для получения примеров 43–110 и примеров 118–128.

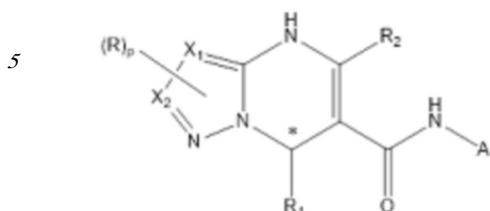
Схема 2 может также применяться для синтеза соединения формулы Ic, как в случае примера 129.

Соединения формулы Ia^v, где R₃ или R₄ представляет собой метилен(первичный амин) (R₃ или R₄=CH₂NH₂) могут быть необязательно получены путем восстановления соответствующего нитрила Ia^{vi} (R₃ или R₄=CN). Восстановление может проводиться полученным *in situ* боридом никеля или путем каталитического гидрирования.

Соответствующие нитрилы формулы Ia^{vi} (где R₃ или R₄=CN) могут быть получены тем же путем, что и описанный выше на схеме 1 (путь A) для получения соединений формулы I. Примеры 111 и 112 могут быть получены путем восстановления CN в соответствии

с описанным способом.

Соединения формулы I содержат по меньшей мере один стереогенный центр, обозначенный звездочкой * на представленном ниже рисунке.



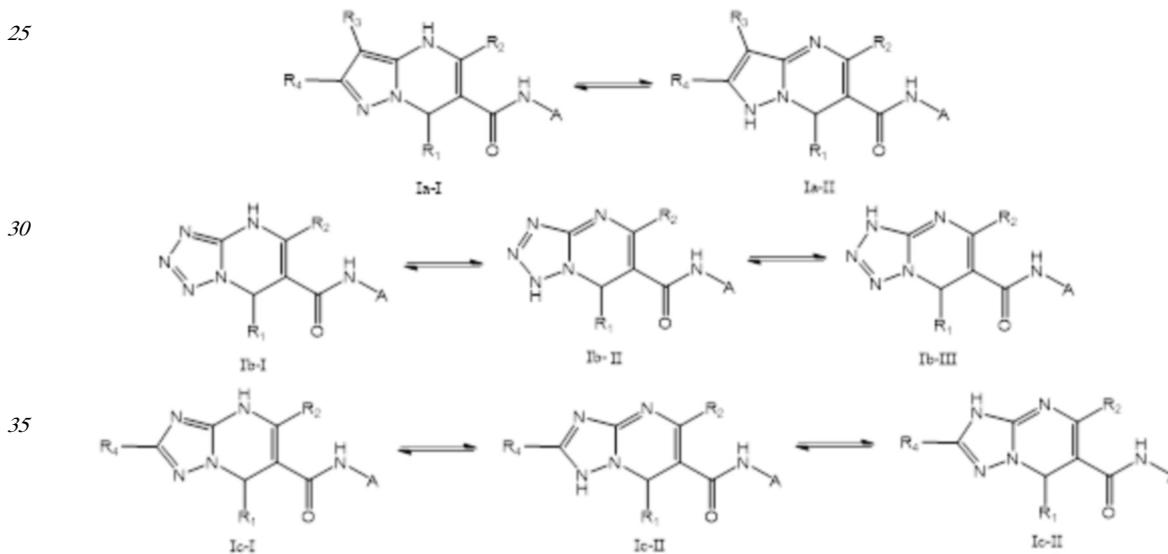
10 Энантимерно чистые соединения могут быть получены из соответствующих исходных рацематов посредством хирально хроматографии. В каждом случае, если в одном или нескольких заместителях формулы I присутствует один или несколько дополнительных стереогенных центров, то структура характеризуется различными стереоизомерами. Стереохимически чистые соединения могут получены из

15 диастереоизомерной смеси путем хирального разделения или пошагово путем хроматографического разделения отдельных диастереоизомеров с последующим дополнительным хиральным разделением на чистые энантиомеры.

Согласно более удобному подходу, синтез каждого отдельного стереоизомера может проводиться с использованием энантимерно чистых промежуточных продуктов в

20 реакциях, описанных выше.

Соединения Ia, Ib и Ic согласно настоящему изобретению могут теоретически присутствовать в виде смеси изомеров вследствие NH–таутомерии в 5,6–бициклической кольцевой системе, где NH может находиться либо в составе шестичленного кольца, либо в составе пятичленного кольца, как представлено ниже.



В действительности, в некоторых случаях таутомеры содержатся, даже не будучи

40 аналитически детектируемыми, и признаются относящимися ко всем эффектам соединений согласно настоящему изобретению.

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой ингибиторы киназной активности, в частности, активности Rho–киназы. Говоря в общем, соединения, которые являются ингибиторами ROCK, могут быть применимы для лечения многих

45 нарушений, ассоциированных с механизмами с участием ROCK–ферментов.

Согласно одному варианту осуществления, нарушения, которые могут подвергаться лечению соединениями согласно настоящему изобретению, включают в себя глаукому, воспалительное заболевание кишечника (IBD) и легочные заболевания, выбранные из

астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), интерстициальной болезни легких, такой как идиопатический легочный фиброз (IPF), и легочной артериальной гипертензии (PAH).

5 Согласно другому варианту осуществления, нарушение, которое может подвергаться лечению соединением согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD) и интерстициальной болезни легких, такой как идиопатический легочный фиброз (IPF), и легочной артериальной гипертензии (PAH).

10 Согласно дополнительному варианту осуществления, нарушение выбирают из идиопатического легочного фиброза (IPF) и легочной артериальной гипертензии (PAH).

Способы лечения согласно настоящему изобретению включают в себя введение безопасного и эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту. Используемое в настоящем документе применительно к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или другому фармацевтически активному средству выражение «безопасное и эффективное количество» означает количество соединения, достаточное для лечения у пациента состояния, но достаточно низкое для того, чтобы избежать серьезных побочных эффектов, и оно может быть, тем не менее, легко определено специалистом в данной области техники. Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить однократно или в соответствии со схемой дозирования, где некоторое количество доз вводят через варьируемые интервалы времени в течение определенного периода времени. Обычно суточные дозировки могут варьировать в зависимости от конкретного выбранного пути введения.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям соединений формулы (I) в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями, например, таковыми, описанными в Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

Введение соединений согласно настоящему изобретению и их фармацевтических композиций может быть осуществлено в соответствии с нуждами пациента, например, перорально, назально, парентерально (подкожно, внутривенно, внутримышечно, интратернально и посредством инфузии), посредством ингаляции, ректально, вагинально, местно, локально, чрескожно и посредством глазного введения.

Для введения соединений согласно настоящему изобретению можно использовать различные твердые пероральные лекарственные формы, включая такие твердые формы, как таблетки, желатиновые капсулы, капсулы, капли, гранулы, леденцы и порошки. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с различными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями (такими как сахароза, маннит, лактоза, крахмалы) и известными наполнителями, включая средства, способствующие суспендированию, солюбилизаторы, буферные средства, связующие вещества, разрыхлители, консерванты, красители, вкусоароматизаторы, смазки и т.п. Капсулы, таблетки и гели с замедленным высвобождением также удобны при введении соединений согласно настоящему изобретению.

Для введения соединений согласно настоящему изобретению также можно использовать различные жидкие пероральные лекарственные формы, включая водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы также могут содержать подходящие известные инертные разбавители, такие как вода, и подходящие известные наполнители, такие как консерванты, увлажнители,

подсластители, вкусоароматизаторы, а также средства, способствующие эмульгированию и/или суспендированию соединений согласно настоящему изобретению. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить путем инъекции, например, внутривенно, в форме изотонического стерильного раствора. Другие препараты также возможны.

Суппозитории для ректального введения соединений согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены посредством смешивания соединения с подходящим наполнителем, таким как масло какао, салицилаты и полиэтиленгликоли.

Составы для вагинального введения могут быть в форме крема, геля, пасты, пены, или также известны формулы в виде спрея, содержащие в дополнение к активному ингредиенту подходящие носители.

Для местного введения фармацевтическая композиция может быть в форме кремов, мазей, линиментов, лосьонов, эмульсий, суспензий, гелей, растворов, паст, порошков, спреев и капель, подходящих для введения через кожу, глаз, ухо или нос. Местное введение также включает в себя чрескожное введение посредством таких средств, как чрескожные пластыри.

Для лечения заболеваний респираторного тракта соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят посредством ингаляции.

Ингаляционные препараты включают в себя ингаляционные порошки, содержащие пропеллент дозированные аэрозоли или ингаляционные составы без пропеллента.

Для введения в виде сухого порошка могут быть использованы однократные или многократные ингаляторы, известные в данной области техники. В таком случае, порошок может быть помещен в желатиновые, пластиковые или другие капсулы, картриджи или блистерные упаковки или в резервуар.

К соединениям согласно настоящему изобретению в виде порошка может быть добавлен разбавитель или носитель, обычно нетоксичный и химически инертный в отношении соединений согласно настоящему изобретению, например, лактоза или любая другая добавка, подходящая для улучшения вдыхаемой фракции.

Ингаляционные аэрозоли, содержащие газ-пропеллент, такой как гидрофторалканы, могут содержать соединения согласно настоящему изобретению как в форме раствора, так и в форме дисперсии. Составы с пропеллентом также могут содержать другие ингредиенты, такие как сорастворители, стабилизаторы и необязательно другие наполнители.

Ингаляционные составы без пропеллента, содержащие соединения согласно настоящему изобретению могут быть в форме растворов или суспензий в водной, спиртовой или водно-спиртовой среде, и могут быть доставлены посредством компрессорных или ультразвуковых небулайзеров, известных в данной области техники, или посредством небулайзеров «мягких аэрозолей», таких как Resimat[®].

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в виде отдельного активного средства, или в комбинации (например, в виде вводимых в комбинации со-терапевтических средств в фиксированной дозе, или в виде комбинированной терапии отдельных активных ингредиентов) с другими фармацевтически активными ингредиентами, выбранными из органических нитратов или доноров NO; ингаляционного NO; стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC); аналога простаглицлина PGI₂ и агониста простаглицлиновых рецепторов; соединений, которые ингибируют разрушение циклического гуанозинмонофосфата (сGMP) и/или циклического аденозинмонофосфата (сAMP), таких как ингибиторы фосфодиэстераз (PDE) 1, 2, 3, 4 и/или 5, особенно ингибиторы PDE 5; ингибиторов эластазы нейтрофилов человека;

соединений, ингибирующих каскады передачи сигналов, таких как ингибиторы тирозинкиназы и/или серин/треонинкиназы; антитромботических средств, например, ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ; активных веществ для снижения артериального давления, например, антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина II, ингибиторов АСЕ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, ингибиторов альдостеронсинтазы, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов; ингибитора нейтральной эндопептидазы; осмотических средств; блокаторов ЕNaС; противовоспалительных средств, включая кортикостероиды и антагонисты хемокиновых рецепторов; бронходилататоров, например, бета-2-агониста и мускаринового агониста; антигистаминного лекарства; противокашлевого лекарства; антибиотика, такого как макролид, и лекарственной субстанции ДНКазы и средств селективного расщепления, таких как рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза I (rhDNase); и средств, которые ингибируют ALK5 и/или ALK4 фосфорилирование Smad2 и Smad3; ингибиторов триптофангидролазы 1 (TPH1) и ингибиторов мультитикиназы.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, соединения согласно настоящему изобретению дозируют в комбинации с фосфодиэстеразой V, такой как силденафил, варденафил и тадалафил; органическими нитратами и донорами NO (например, нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат, молсидомин или SIN-1 и ингаляционный NO); синтетическим простаглицлиновым аналогом PGI₂, таким как илопрост, трепростинил, эпопростенол и берапрост; агонистом простаглицлиновых рецепторов, таким как селекспаг и соединения согласно WO 2012/007539; стимулятором растворимой гуанилатциклазы (sGC), таким как риоцигулат, и тирозинкиназы, таким как иматиниб, сорафениб и нилотиниб, и антагонистом эндотелина (например, мацитентан, босентан, ситаксентан и амбрисентан).

Дозировки соединений согласно настоящему изобретению зависят от целого ряда факторов, включая конкретное подлежащее лечению заболевание, тяжесть симптомов, путь введения, частоту интервала дозирования, конкретное используемое соединение, эффективность, токсикологический профиль и фармакокинетический профиль соединения.

Предпочтительно, соединения формулы (I) можно вводить, например, в дозировке в диапазоне от 0,001 до 1000 мг в сутки, предпочтительно в пределах от 0,1 до 500 мг в сутки.

Если соединения формулы (I) вводят посредством ингаляционного пути, то предпочтительно их назначают в дозировке в диапазоне от 0,001 до 500 мг в сутки, предпочтительно в пределах от 0,1 до 100 мг в сутки.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, подходит для введения посредством ингаляции, например, в виде ингаляционных порошков, содержащих пропеллент дозированных аэрозолей или ингаляционных составов без пропеллента.

Настоящее изобретение также относится к устройству, содержащему фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению, которое может представлять собой однократный или многократный ингалятор для сухого порошка, дозированный ингалятор или небулайзер «мягкого аэрозоля».

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ И ПРИМЕРОВ

Общие детали экспериментов

Очистка методом хроматографии относится к очистке с использованием системы очистки CombiFlash® Companion или системы очистки Biotage SP1. В том случае, когда продукты очищали с использованием картриджа Isolute® SPE Si II, то маркировка «картридж Isolute SPE Si» относится к полипропиленовой колонке, предварительно заполненной несвязанным активированным силикагелем с неоднородными частицами среднего размера 50 мкм и номинальным размером пор 60Å. Фракции, содержащие целевой продукт (обнаруженные методом TLC и/или LCMS анализа), объединяли и концентрировали в условиях вакуума. В том случае, когда использовали картридж SCX-2, то маркировка «картридж SCX-2» относится к полипропиленовой колонке Isolute®, предварительно заполненной не кэпированным по концевым фрагментам силикагелем, функционализированным пропилсульфоновой кислотой, в качестве сильного катионообменного сорбента. В том случае, когда для очистки использовали HPLC (очистка методом MDAР), содержащие целевой продукт фракции (обнаруженные методом TLC и/или LCMS анализа) объединяли, и удаляли растворитель с использованием Biotage EV10 Evaporator. В качестве альтернативы, объединенные содержащие продукт фракции лиофилизировали.

Спектры ЯМР получали на спектрометре Varian Unity Inova 400 с 5 мм зондом для инверсно-детектируемого тройного резонанса, работающем на частоте 400 МГц, или на спектрометре Bruker Avance DRX 400 с 5 мм зондом ТХI для инверсно-детектируемого тройного резонанса, работающем на частоте 400 МГц, или на спектрометре Bruker Avance DPX 300 со стандартным 5 мм двухчастотным зондом, работающем на частоте 300 МГц, или на спектрометре Bruker Fourier 300 с 5 мм двухчастотным зондом, работающем на частоте 300 МГц, 300 МГц. Сдвиги приводили в м.д. относительно тетраметилсилана.

Химические названия для примеров и промежуточных продуктов получали с помощью Structure-To-Name Enterprise 12,0 CambridgeSoft (Perkin Elmer).

Растворы общеизвестных неорганических солей, использованные при выделении продуктов реакций, являются водными растворами. Если не указано иное, то термин «солевой раствор» относится к насыщенному водному раствору NaCl.

Способ 1 LCMS

Масс-спектрометр Waters Micromass ZQ2000 с обращенно-фазной C18 колонкой (100×2,1 мм Acquity ВЕН с размером частиц 1,7 мкм), поддержание при 40°C, элюирование – А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты.

Градиент:

Градиент – время	поток (мл/мин)	%А	%В
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

Детекция – MS, UV PDA

Способ ионизации при проведении MS – электрораспыление (положительно/отрицательно заряженные ионы).

Способ 2 LCMS

Масс-спектрометр Quattro Micro с обращенно-фазной C18 колонкой (100×2,1 мм Acquity ВЕН с размером частиц 1,7 мкм), поддержание при 40°C, элюирование – А:

вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты.

Градиент:

Градиент – время	поток (мл/мин)	%А	%В
0,00	0,4	95	5
0,40	0,4	95	5
6,00	0,4	5	95
6,80	0,4	5	95
7,00	0,4	95	5
8,00	0,4	95	5

10 Детекция – MS, UV PDA

Способ ионизации при проведении MS – электрораспыление (положительно/отрицательно заряженные ионы).

Способ 3 LCMS

15 Масс–спектрометр Quattro Micro с обращенно–фазной C18 колонкой (50×2,1 мм Acquity ВЕН с размером частиц 1,7 мкм), поддержание при 50°C, элюирование – А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты.

Градиент:

Градиент – время	поток (мл/мин)	%А	%В
0,00	1	97	03
0,10	1	97	03
1,50	1	01	99
1,90	1	01	99
2,00	1	97	03

25 Детекция – MS, UV PDA

Способ ионизации при проведении MS – электрораспыление (положительно/отрицательно заряженные ионы).

Способ 4 LCMS

30 Квадрупольный масс–спектрометр Waters ZQ с обращенно–фазной C18 колонкой (30×4,6 мм Phenomenex Luna с размером частиц 3 мкм), поддержание при 50°C, элюирование – А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты.

Градиент:

Градиент – время	поток (мл/мин)	%А	%В
0,00	2	95	05
0,30	2	95	05
4,30	2	05	95
5,30	2	05	95
5,80	2	95	05
6,00	2	95	05

40 Детекция – MS, UV PDA

Способ ионизации при проведении MS – электрораспыление (положительно/отрицательно заряженные ионы).

Способ 5 LCMS

45 Масс–спектрометр Waters ZMD с обращенно–фазной C18 колонкой (30×4,6 мм Phenomenex Luna с размером частиц 3 мкм), поддержание при 50°C, элюирование – А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты.

Градиент:

Градиент – время	поток (мл/мин)	%А	%В
------------------	----------------	----	----

0,00	2	95	05
0,50	2	95	05
4,50	2	05	95
5,50	2	05	95
6,00	2	95	05

5

Детекция – MS, UV PDA

Способ ионизации при проведении MS – электрораспыление (положительно/отрицательно заряженные ионы).

Способ 6 LCMS

10

Масс–спектрометр QDa с обращенно–фазной C18 колонкой (50×2,1 мм Acquity CSH с размером частиц 1,7 мкм), поддержание при 40°C, элюирование – А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты.

Градиент:

15

Градиент – время	поток (мл/мин)	%А	%В
0,00	1	97	3
1,50	1	1	99
1,90	1	1	99
2,00	1	97	3
2,50	1	97	3

20

Детекция – MS, UV PDA

Способ ионизации при проведении MS – электрораспыление (положительно/отрицательно заряженные ионы).

Способ 7 LCMS

25

Масс–спектрометр QDa с обращенно–фазной C18 колонкой (50×2,1 мм Acquity CSH с размером частиц 1,7 мкм), поддержание при 40°C, элюирование – А: 95/5 вода/ацетонитрил+0,05% муравьиной кислоты; В: 95/5 ацетонитрил/вода+0,05% муравьиной кислоты.

Градиент:

30

Градиент – время	поток (мл/мин)	%А	%В
0,00	1	99	1
1,50	1	1	99
1,90	1	1	99
2,00	1	99	1

35

Детекция – MS, UV PDA

Способ ионизации при проведении MS – электрораспыление (положительно/отрицательно заряженные ионы).

Способ MDAP (кислые условия)

Если не указано иное, то использовали следующие масс–селективные условия автоматизированной очистки (MDAP):

40

Система очистки Agilent Technologies 1260 Infinity с препаративной C18 колонкой XSELECT CSH (19×250 мм, 5 мкм OBD), поддержание при к.т.

Подвижная фаза А: 0,1% водная муравьиная кислота

Подвижная фаза В: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле

Скорость потока: 20 мл/мин

45

Программа градиента: 10%–95%, 22 мин, центрирована относительно конкретного целевого градиента

Образец: введение 20–60 мг/мл раствора в DMSO (+ необязательно муравьиная кислота и вода)

Способ MDAP (щелочные условия)

Если не указано иное, то использовали следующие масс-селективные условия автоматизированной очистки (MDAP):

5 Система очистки Agilent Technologies 1260 Infinity с препаративной C18 колонкой XSELECT CSH (19×250 мм, 5 мкм OBD), поддержание при к.т.

Подвижная фаза А: 0,1% водный аммиак

Подвижная фаза В: 0,1% аммиак в ацетонитриле

Скорость потока: 20 мл/мин

10 Программа градиента: 10%–95%, 22 мин, центрирована относительно конкретного целевого градиента

Образец: введение 20–60 мг/мл раствора в DMSO (+ необязательно муравьиная кислота и вода)

Способы SFC

15 Сверхкритическую жидкостную хроматографию (SFC) проводили с использованием либо препаративной SFC-системы Waters Thar Prep100 (CO₂ насос P200, насос модификатора 2545, УФ/Вид детектор 2998, жидкостной манипулятор 2767 с модулем пакетных инъекций), либо полупрепаративной системы Waters Thar Investigator (модуль подачи жидкости Waters, УФ/Вид детектор 2998, модуль-коллектор фракций Waters). Колонку и использованный способ изократического элюирования указывали для
20 каждого соединения, и анализировали отдельные энантиомеры с использованием данных способов. Некоторые из соединений могли подвергаться второму процессу очистки для достижения целевого значения энантиомерной чистоты (> 90% э.и.).

25 Стереоизомеры разделяли методом SFC с использованием условий, указанных в описании. Разделенные стереоизомеры наименовали первым и вторым, и последующими изомерами в зависимости от порядка сбора пиков, полученных в процессе осуществления методики.

Например,

30 Соединение примера 4, полученное в виде смеси двух энантиомеров, разделяли методом SFC на два хроматографических пика и именовали:

4A	элюируемый первым энантиомер	этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксилат	Пример 4A Rt=2,4 мин (элюируемый первым энантиомер)
4B	элюируемый вторым энантиомер	этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-карбоксилат	Пример 4B Rt=3,7 мин (элюируемый вторым энантиомер)

40 Соединение примера 72 получали в виде смеси четырех энантиомеров и разделяли методом SFC на четыре отдельных стереоизомерных пика и наименовали:

72A	первый стереоизомер	7-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксаимид	Пример 72A Rt=4,3 мин (элюируемый вторым пик на первой стадии разделения) первый собранный пик
72B	второй стереоизомер	7-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксаимид	Пример 72B Rt=5,3 мин (элюируемый третьим пик на первой стадии разделения) второй собранный пик
72C	третий стереоизомер	7-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксаимид	Пример 72C Rt=2,2 мин (элюируемый первым пик на второй стадии разделения) третий собранный пик

72D	четвертый стереоизомер	7-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид	Пример 72D Rt=3,9 мин (элюируемый вторым пик на второй стадии разделения) четвертый собранный пик
-----	------------------------	--	--

По аналогии, соединение примера 104

104A	элюируемый первым энантиомер	7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-((метил((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид	Пример 104A Rt=3,6 мин (элюируемый первым пик на первой стадии разделения) первый собранный пик
104B	элюируемый вторым энантиомер	7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-((метил((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид	Пример 104B Rt=4,5 мин (элюируемый вторым пик на первой стадии разделения, требуется дополнительная очистка) Rt=3,3 мин (после разделения и стадии очистки) второй собранный пик

Сокращения, использованные в экспериментальном разделе:

Ac	ацетил
ATP	аденозин-5'-трифосфат
Boc	бензилоксикарбонил
BSA	бычий сывороточный альбумин
COMU	1-циано-2-этокси-2-оксоэтилендиаминоокси)диметиламино-морфолинокарбония гексафторфосфат
DABAL	бис(триметилалюминий)-1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
DIBAL-H	диизобутила алюмогидрид
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMF	N,N-диметилформамид
DMAP	диметиламинопиридин
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид
EtOH	этанол
Et ₂ O	диэтиловый эфир
ч	час(ы)
HATU	(1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат)
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
IBX	2-йодоксибензойная кислота
LAH	лития алюмогидрид
LCMS	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
MD	масс-селективный
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мин	минута(ы)
HMP	N-метилпирролидон
Rt	время удерживания
к.т.	комнатная температура
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
SM	исходное вещество
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
Tf	трифат
TRIS	2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол
Ts	тозил

В последующих методиках некоторые из исходных веществ идентифицированы при

помощи указаний на номер или стадию «промежуточного продукта» или «примера». Это приводится исключительно с целью облегчения прочтения.

Многие из соединений, описанных в последующих примерах, были получены из стереохимически чистых исходных веществ, например, с 95% э.и.

5 Если получение исходных веществ не описано, то они являются коммерчески доступными, известны из литературы или легко получаемы специалистами в данной области техники с использованием стандартных методик.

10 Стереохимию соединений в примерах (там, где это указано) устанавливали, исходя из предположения, что абсолютная конфигурация в расщепленных стереогенных центрах исходных веществ поддерживается на протяжении любых последующих реакционных условий.

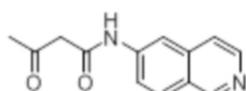
15 Если приводится ссылка на использование «сходной» или «аналогичной» методики, то специалистам в данной области техники следует понимать, что такая методика может претерпевать незначительные изменения, например, температуры реакции, количества реагента/растворителя, продолжительности реакции, условий выделения продукта реакции или условий хроматографического разделения.

Настоящее изобретение будет описано далее последующими примерами.

Получение промежуточных продуктов 1A – 1H

Промежуточный продукт 1A

20



N-(Изохинолин-6-ил)-3-оксобутанамид (промежуточный продукт 1A)

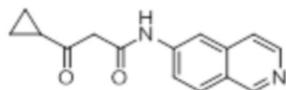
25 трет-Бутил-ацетоацетат (1,82 мл, 11 ммоль) и изохинолин-6-амин (1,44 г, 10 ммоль) в MeCN (10 мл) герметизировали в реакционной пробирке и нагревали до 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали затем растирали со смесью MeCN и диэтилового эфира с получением не совсем белого твердого вещества (1,50 г). Хотя это вещества содержало приблизительно 10% SM, его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

30 LCMS (способ 3): Rt=0,46 мин, m/z 229 [M+H]⁺

Промежуточные примеры 1B, 1C и 1D получали с использованием методики, сходной с описанной для промежуточного продукта 1A, путем варьирования амина, в соответствии с представленной ниже таблицей.

35 Промежуточный продукт	Структура/химическое название	Амин	LCMS
1B	 N-(1H-индазол-5-ил)-3-оксобутанамид	 1H-индазол-5-амин	Rt=2,03 мин, m/z 218,1 [M+H] ⁺ (способ 5)
40 1C	 N-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-3-оксобутанамид	 [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-амин	Rt=0,37 мин, m/z 219,2 [M+H] ⁺ (способ 5)
45 1D	 N-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-3-оксобутанамид	 6-фтор-1H-индазол-5-амин	Rt=1,90 мин, m/z [M-H] ⁻ 234,3 (способ 5)

Промежуточный продукт 1E



5 3-Циклопропил-N-(изохинолин-6-ил)-3-оксoproпанами́д (промежуточный продукт 1E)

6-Аминоизохинолин (1,0 г, 6,94 ммоль) нагревали в метил-3-циклопропил-3-оксoproпаноате (5 мл) при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем наносили на слой силикагеля и промывали DCM, затем элюировали с использованием 5% метанола в DCM. Эту фракцию упаривали, и подвергали полученный неочищенный продукт хроматографии на картридже с 100г Si, элюируя 0–5% метанола в DCM. Продукт получали в виде коричневого масла (880 мг).

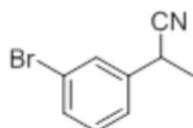
LCMS (способ 6): Rt=0,67 мин, m/z 255,1 [M+H]⁺

Промежуточные продукты 1F и 1G

15 Следующие промежуточные продукты 1F и 1G получали сходным способом из представленных исходных веществ.

Пром. пр.	Структура	Исходные вещества	LCMS
20 1F		метил-4-метокси-3-оксobутаноат и 6-аминоизохинолин	Rt=0,58 мин, m/z 259,1 [M+H] ⁺ (способ 6)
1G		метил-3-оксobутаноат и 1,6-нафтиридин-2-амин	Rt=0,37 мин, m/z 230,1 [M+H] ⁺ (способ 6)

25 Промежуточный продукт 1H
Стадия А



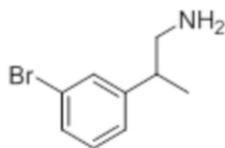
30 2-(3-Бромфенил)пропаннитрил (промежуточный продукт 1H-a)

Суспензию трет-бутоксидка калия (5,64 г, 50,26 ммоль) в трет-бутаноле (25 мл) добавляли к раствору 3'-бромацетофенона (3,16 мл, 25,13 ммоль) и пара-толуолсульфонилметилизоцианида (5,89 г, 30,16 ммоль) в безводном DME (75 мл) на бане со льдом в атмосфере аргона, поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Спустя 1 ч, баню со льдом удаляли и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Добавляли воду (60 мл), и реакционную смесь экстрагировали дважды изогексаном. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный неочищенный продукт подвергали хроматографии на картридже с 220 г Si, элюируя 0–10% этилацетата в изогексане. Продукт получали в виде почти бесцветной жидкости (2,1 г).

LCMS (способ 6): Rt=1,36 мин, массу иона не наблюдали

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52–7,50 (м, 1H), 7,49–7,45 (м, 1H), 7,31–7,28 (м, 1H), 7,27–2,56 (м, 1H), 3,88 (кв, J=7,4 Гц, 1H), 1,65 (д, J=1,64 Гц, 3H).

45 Стадия В

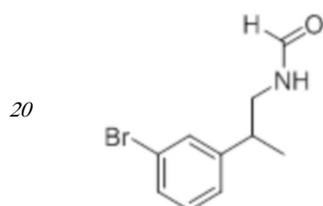


5 2-(3-Бромфенил)пропан-1-амин (промежуточный продукт 1Н-б)

Комплекс борана и диметилсульфида (2М в THF, 7,29 мл, 14,57 ммоль) добавляли к раствору промежуточного продукта 1Н-а (1,02 мл, 4,86 ммоль) в безводном THF (10 мл) при к.т. в атмосфере аргона, а затем нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь оставляли отстаиваться при к.т. в течение ночи, затем гасили
10 путем добавления по каплям 6 М HCl (4 мл), и нагревали смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелачивали добавлением 6 N NaOH, а затем трижды экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Продукт получали в виде жидкости соломенного цвета (981 мг).

15 LCMS (способ 6): Rt=0,76 мин, m/z 214,1/216,1 [M+H]⁺

Стадия С

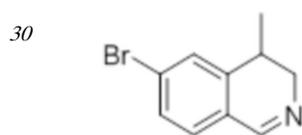


20 N-(2-(3-Бромфенил)пропил)формаид (промежуточный продукт 1Н-с)

25 Раствор промежуточного продукта 1Н-б (980 мг, 4,579 ммоль) в этилформиате (1,8 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 64 ч, а затем охлаждали до к.т. и упаривали. Неочищенный продукт получали в виде коричневого масла (934 мг).

LCMS (способ 6): 1,20 мин, m/z 242,1/244,1 [M+H]⁺

Стадия D



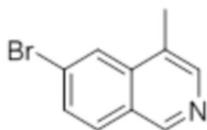
30 6-Бром-4-метил-3,4-дигидроизохинолин (промежуточный продукт 1Н-д)

35 Полифосфорную кислоту (13,8 г) добавляли к промежуточному продукту 1Н-с (930 мг, 3,84 ммоль), и нагревали смесь to 160°C. Затем, добавляли пентоксид фосфора (1,24 г, 8,77 ммоль), и продолжали нагревание в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, затем осторожно обрабатывали льдом, и растворяли присутствующую плотную черную смолу путем постоянного подщелачивания добавлением 6 N раствора гидроксида натрия и DCM. Водную фазу дважды экстрагировали DCM, а затем органические фазы
40 сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на картридже с 25 г Si, элюируя 10–25% этилацетата в изогексане. Элюируемый первым пик представлял собой коричневое масло, что соответствовало целевому продукту (254 мг).

45 LCMS (способ 6): 0,58 мин, m/z 224,0/226,0 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (237297) (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (ушир.с, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,87–3,78 (м, Гц, 1H), 3,56–3,47 (м, 1H), 2,94–2,83 (м, 1H), 1,25 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия Е



5

6-Бром-4-метилизохинолин (промежуточный продукт 1Н-е)

Диоксид марганца (8,15 г, 93,7 ммоль) добавляли к раствору промежуточного продукта 1Н-d (1,40 г, 6,25 ммоль) в 1,4-диоксане (85 мл), и нагревали смесь с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали путем

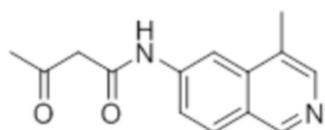
10

фильтрования через Celite[®], промывая DCM. Фильтрат упаривали с получением неочищенного продукта в виде оранжевой жидкости с содержанием небольшого количества твердого вещества (850 мг), которое использовали непосредственно в следующей реакции.

LCMS (способ 6): 0,86 мин, m/z 222,0/224,0 [M+H]⁺

15

Стадия F



20

N-(4-Метилизохинолин-6-ил)-3-оксобутанамид (промежуточный продукт 1Н)

Промежуточный продукт 1Н-е (560 мг, 2,25 ммоль), ацетоацетамид (255 мг, 2,25 ммоль), Xantphos (146 мг, 0,25 ммоль), карбонат цезия (1,64 г, 5,04 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (231 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали, а затем нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали

25

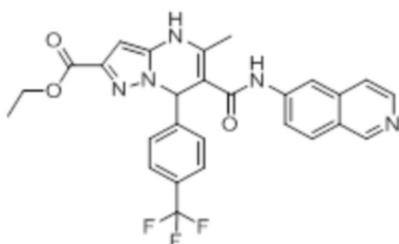
через Celite[®], промывали метанолом, а затем упаривали. Остаток распределяли между водой и DCM, и разделяли фазы. Органические фазы подвергали хроматографии на картридже с 80 г Si, элюируя 0–10% 2М метанольного аммиака в DCM. Промежуточный продукт 1Н получали в виде оранжевого твердого вещества (195 мг), которое

30

использовали без дополнительной очистки.

LCMS (способ 6): 0,69 мин, m/z 243,1 [M+H]⁺

Пример 1



35

Этил-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (Пример 1)

40

Смесь промежуточного продукта 1А (398 мг, 1,74 ммоль), этил-5-амино-1Н-пиразол-3-карбоксилата (295 мг, 1,9 ммоль) и 4-(трифторметил)бензальдегида (330 мг, 1,9 ммоль) в DMF (3 мл) нагревали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т., и добавляли LiCl (4% водн., 10 мл), а затем DCM (10 мл).

45

Органическую фазу, которая содержала суспензию твердого вещества, разделяли, а затем фильтровали. Раствор сушили (Na₂SO₄) и упаривали с получением целевого продукта в виде не совсем белого твердого вещества (330 мг). Часть неочищенного

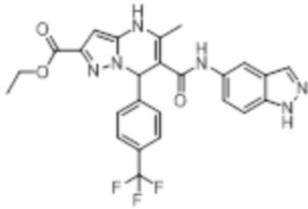
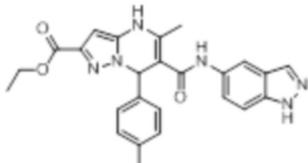
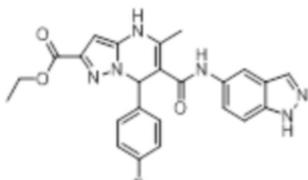
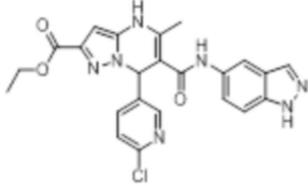
продукта (100 мг) очищали методом MDAP (кислые условия) с получением чистого Примера 1 в виде белого твердого вещества (62 мг).

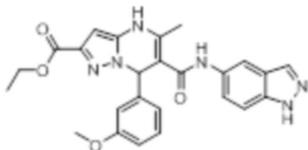
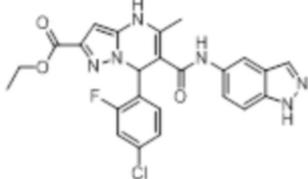
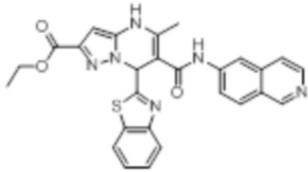
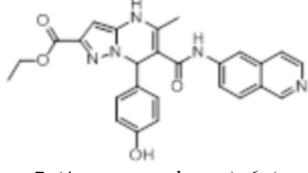
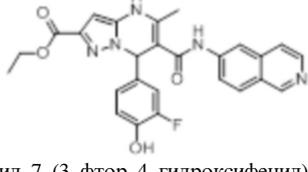
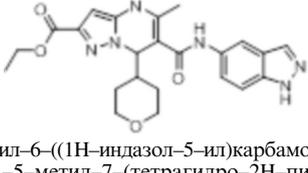
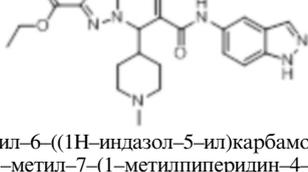
LCMS (способ 1): Rt=3,47 мин, m/z 522,2 [M+H]⁺

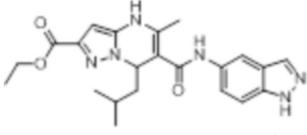
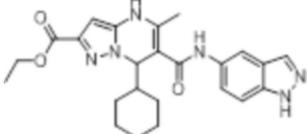
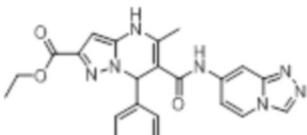
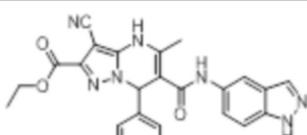
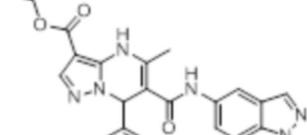
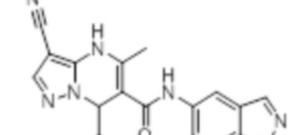
¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,12 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,72–7,67 (м, 4H), 7,39 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,27–4,16 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H).

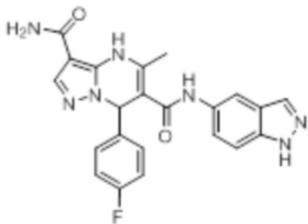
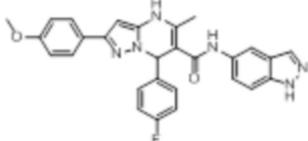
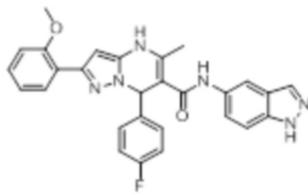
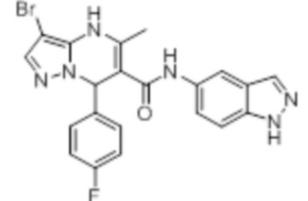
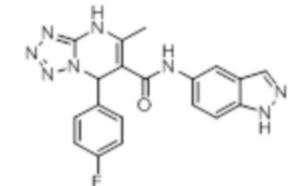
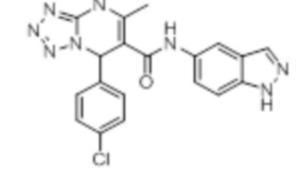
Примеры 2–40 и Примеры 113–117

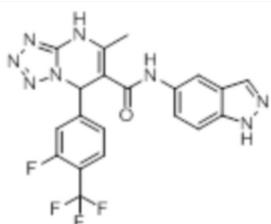
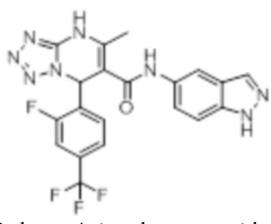
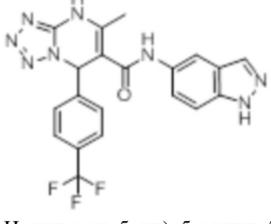
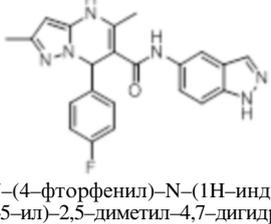
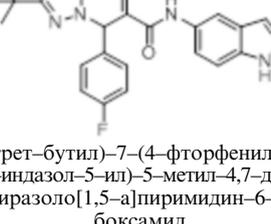
Следующие Примеры получали методиками, аналогичными использованным в Примере 1, путем варьирования промежуточным продуктом 1А, 4-(трифторметил) бенальдегидом и этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилатом, соответственно, причем промежуточный продукт 1А, 1В, 1С, 1D, 1Е, 1F, 1G или 1Н, альдегид и аминоксодержащий гетероцикл представлены ниже в таблице.

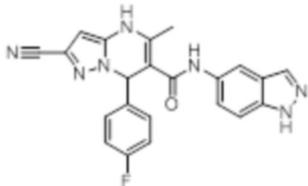
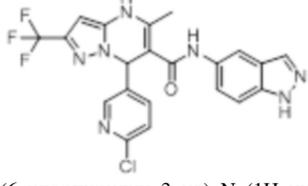
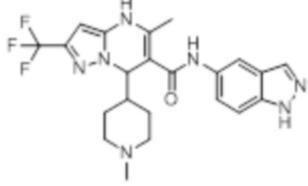
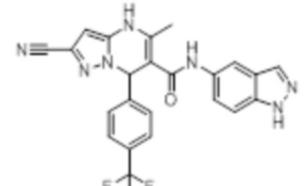
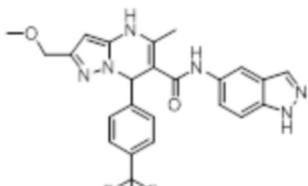
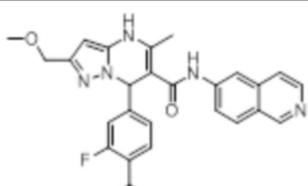
Прим.	Структура	Промежуточный продукт 1X/ альдегид/аминосодержащий гетероцикл	¹ H-ЯМР	LCMS
2	 этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)-фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат	Промежуточный продукт 1В/ 4-(трифторметил)-бенальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,95 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,01–7,97 (м, 2H), 7,69 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,46–7,36 (м, 4H), 6,69 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,27–4,16 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3H).	Rt=3,89 мин, m/z 511,2 [M+H] ⁺ (способ 2)
3	 этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(para-толил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат	Промежуточный продукт 1В/ 4-метилбенальдегид/ этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,93 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,02–7,97 (м, 2H), 7,45–7,37 (м, 2H), 7,08 (с, 4H), 6,56 (с, 1H), 45,98 (с, 1H), 4,26–4,15 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,24 (дд, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).	Rt=3,73 мин, m/z 457,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
4	 этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат	Промежуточный продукт 1В/ 4-фторбенальдегид/ этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,93 (с, 1H), 9,68–9,65 (м, 2H), 7,99–7,97 (м, 2H), 7,46–7,34 (м, 2H), 7,27–7,22 (м, 2H), 7,16–7,10 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,27–4,16 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3H).	Rt=3,56 мин, m/z 461,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
5	 этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(6-хлорпиримидин-3-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат	Промежуточный продукт 1В/ 6-хлор-никотинальдегид/ этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,95 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,99–7,97 (м, 2H), 7,67–7,64 (м, 1H), 7,51–7,43 (м, 2H), 7,38–7,34 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,27–4,16 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H).	Rt=3,30 мин, m/z 478,1 [M+H] ⁺ (способ 2)

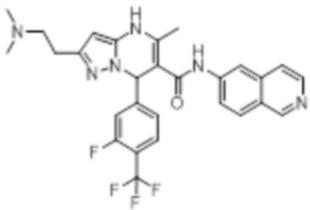
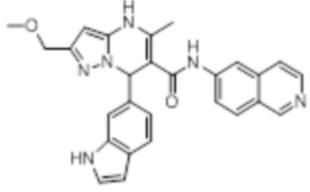
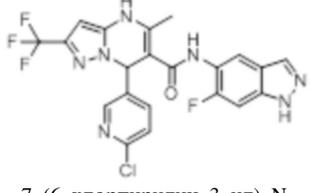
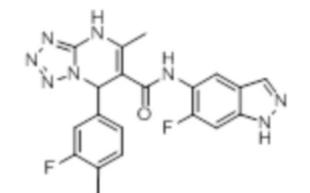
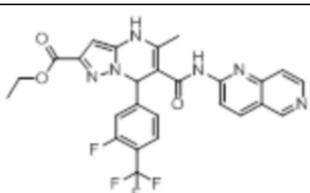
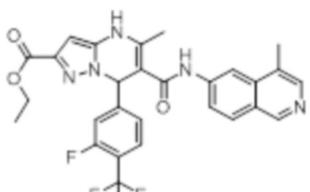
5	6		Промежуточный продукт 1В/ 3-метокси-бензальдегид/ этил-5-амино-1Н-пирозол-3-карбоксилат	¹ Н-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,94 (с, 1Н), 9,68 (с, 1Н), 9,64 (с, 1Н), 8,03–7,98 (м, 2Н), 7,46–7,38 (м, 2Н), 7,21 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 6,83–6,80 (м, 1Н), 6,74–6,67 (м, 2Н), 6,58 (с, 1Н), 6,00 (с, 1Н), 4,28–4,15 (м, 2Н), 3,65 (с, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3Н).	Rt=3,48 мин, m/z 473,2 [M+H] ⁺ (способ 2)
10	7		Промежуточный продукт 1В/ 4-хлор-2-фторбензальдегид/ этил-5-амино-1Н-пирозол-3-карбоксилат	¹ Н-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,94 (с, 1Н), 9,76–9,74 (м, 2Н), 7,99–7,97 (м, 2Н), 7,46–7,33 (м, 3Н), 7,26–7,23 (м, 2Н), 6,79 (с, 1Н), 5,98 (с, 1Н), 4,27–4,15 (м, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3Н).	Rt=3,80 мин, m/z 495,1 [M+H] ⁺ (способ 2)
15	8		Промежуточный продукт 1А/ бензотиазол-2-карбальдегид/ этил-5-амино-1Н-пирозол-3-карбоксилат	¹ Н-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,27–10,24 (м, 2Н), 9,15 (с, 1Н), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 8,04 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 7,94 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,76–7,68 (м, 2Н), 7,51–7,39 (м, 2Н), 7,14 (с, 1Н), 6,13 (с, 1Н), 4,29–4,18 (м, 2Н), 2,32 (с, 3Н), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3Н).	Rt=3,20 мин, m/z 511,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
25	9		Промежуточный продукт 1А/ 4-гидрокси-бензальдегид/ этил-5-амино-1Н-пирозол-3-карбоксилат	¹ Н-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,00 (с, 1Н), 9,73 (с, 1Н), 9,41 (с, 1Н), 9,13 (с, 1Н), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 8,01 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,72–7,66 (м, 2Н), 7,05–7,02 (м, 2Н), 6,67–6,63 (м, 2Н), 6,57 (с, 1Н), 5,99 (с, 1Н), 4,27–4,16 (м, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3Н).	Rt=2,55 мин, m/z 470,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
30	10		Промежуточный продукт 1А/ 3-фтор-4-гидрокси-бензальдегид/ этил-5-амино-1Н-пирозол-3-карбоксилат	¹ Н-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,03 (с, 1Н), 9,90 (с, 1Н), 9,80 (с, 1Н), 9,14 (с, 1Н), 8,39 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,72–7,67 (м, 2Н), 6,96–6,82 (м, 3Н), 6,56 (с, 1Н), 6,00 (с, 1Н), 4,28–4,17 (м, 2Н), 2,26 (с, 3Н), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3Н).	Rt=2,62 мин, m/z 488,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
35	11		Промежуточный продукт 1В/ тетрагидропиран-4-карбальдегид/ этил-5-амино-1Н-пирозол-3-карбоксилат	¹ Н-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,96 (с, 1Н), 9,77 (с, 1Н), 9,37 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,49–7,48 (м, 2Н), 5,94 (с, 1Н), 5,45 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 4,32–4,20 (м, 2Н), 3,83–3,73 (м, 2Н), 3,22–3,12 (м, 2Н), 2,18 (с, 3Н), 2,08–2,00 (м, 1Н), 1,69–1,57 (м, 1Н), 1,47 (д, J=12,1 Гц, 1Н), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3Н), 1,19 (д, J=12,4 Гц, 1Н), 1,00–0,88 (м, 1Н).	Rt=2,98 мин, m/z 451,2 [M+H] ⁺ (способ 2)
45	12		Промежуточный продукт 1В/ 1-метилпиперидин-4-карбальдегид/ этил-5-амино-1Н-пирозол-3-карбоксилат	¹ Н-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,96 (с, 1Н), 9,75 (с, 1Н), 9,33 (с, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,49–7,47 (м, 2Н), 5,92 (с, 1Н), 5,45 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 4,32–4,20 (м, 2Н), 2,71–2,66 (м, 2Н), 2,17 (с, 3Н), 2,04 (с, 3Н), 1,71–1,62 (м, 4Н), 1,51 (д, J=12,2 Гц, 1Н), 1,31–1,23 (м, 4Н), 0,97–0,85 (м, 1Н).	Rt=2,26 мин, m/z 464,2 [M+H] ⁺ (способ 2)

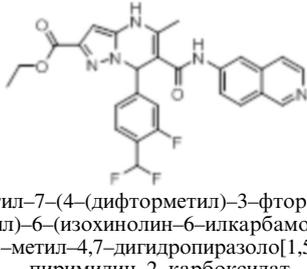
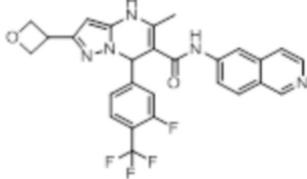
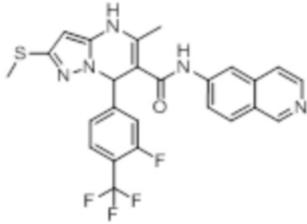
		–4,7–дигидропиразоло[1,5–а]пиримидин–2–карбоксилат			
5	13	 этил–6–((1H–индазол–5–ил)карбамоил)–7–изобутил–5–метил–4,7–дигидропиразоло[1,5–а]пиримидин–2–карбоксилат	Промежуточный продукт 1В/ 3–метил–бутиральдегид/ этил–5–амино–1H–пиразол–3–карбоксилат	¹ H–ЯМР (400 МГц, d6–DMSO) δ 12,96 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,48–7,47 (м, 2H), 5,92 (с, 1H), 5,52 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,32–4,20 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,80–1,57 (м, 3H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,82 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,73 (д, J=6,4 Гц, 3H).	Rt=3,63 мин, m/z 423,2 [M+H] ⁺ (способ 2)
10	14	 этил–6–((1H–индазол–5–ил)карбамоил)–7–циклогексил–5–метил–4,7–дигидропиразоло[1,5–а]пиримидин–2–карбоксилат	Промежуточный продукт 1В/ циклогексан–карбальдегид/ этил–5–амино–1H–пиразол–3–карбоксилат	¹ H–ЯМР (400 МГц, d6–DMSO) δ 12,95 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,49–7,47 (м, 2H), 5,91 (с, 1H), 5,41 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,32–4,20 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,81–1,74 (м, 1H), 1,65–1,54 (м, 4H), 1,37–1,28 (м, 4H), 1,15–0,93 (м, 4H), 0,71–0,62 (м, 1H).	Rt=3,92 мин, m/z 449,2 [M+H] ⁺ (способ 2)
15	20	15  этил–6–([1,2,4]триазоло[4,3–а]пиридин–7–илкарбамоил)–7–(3–фтор–4–(трифторметил)фенил)–5–метил–4,7–дигидропиразоло[1,5–а]пиримидин–2–карбоксилат	Промежуточный продукт 1С/ 3–фтор–4–(трифтор–метил)–бензальдегид/этил–5–амино–1H–пиразол–3–карбоксилат	¹ H–ЯМР (400 МГц, d6–DMSO) δ 10,09–10,05 (м, 2H), 9,10 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,46–8,44 (м, 1H), 8,00–7,98 (м, 1H), 7,77 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29–7,21 (м, 2H), 7,02 (дд, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,28–4,16 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,25 (дд, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).	Rt=3,56 мин, m/z 530,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
25	30	16  этил–6–((1H–индазол–5–ил)карбамоил)–3–циано–5–метил–7–(4–(трифторметил)фенил)–4,7–дигидропиразоло[1,5–а]пиримидин–2–карбоксилат	Промежуточный продукт 1В/ 4–(трифторметил)–бензальдегид/этил–5–амино–4–циано–1H–пиразол–3–карбоксилат	¹ H–ЯМР (400 МГц, d6–DMSO) δ 12,97 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 7,99–7,97 (м, 2H), 7,72 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,47–7,42 (м, 3H), 7,34 (дд, J=1,7, 8,9 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,33–4,22 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H).	Rt=4,20 мин, m/z 536,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
35	40	17  этил–6–((1H–индазол–5–ил)карбамоил)–7–(4–фторфенил)–5–метил–4,7–дигидропиразоло[1,5–а]пиримидин–3–карбоксилат	Промежуточный продукт 1В/ 4–фторбензальдегид/ этил–5–амино–1H–пиразол–4–карбоксилат	¹ H–ЯМР (400 МГц, d6–DMSO) δ 12,94 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 7,99 (д, J=2,4 Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=1,8, 8,9 Гц, 1H), 7,27–7,23 (м, 2H), 7,13 (дд, J=8,9, 8,9 Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 4,25 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,29 (дд, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).	Rt=3,82 мин, m/z 461,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
45		18  3–циано–7–(4–фторфенил)–N–(1H–индазол–5–ил)–5–метил–4,7–дигидропиразоло[1,5–а]пиримидин–6–карбоксамид	Промежуточный продукт 1В/ 4–фторбензальдегид/5–амино–1H–пиразол–4–карбонитрил	¹ H–ЯМР (400 МГц, d6–DMSO) δ 12,94 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=1,8, 8,9 Гц, 1H), 7,29–7,25 (м, 2H), 7,14 (дд, J=8,8, 8,8 Гц, 2H), 6,53 (с, 1H), 2,22 (с, 3H).	Rt=3,31 мин, m/z 414,2 [M+H] ⁺ (способ 2)

5	19	 <p>7-(4-фторфенил)-N6-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3,6-дикарбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1В/ 4-фторбензальдегид/5-амино-1H-пиразол-4-карбоксамид	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,94 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,00-7,97 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 2,28 (с, 3H).	Rt=2,79 мин, m/z 432,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
10	20	 <p>7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1В/ 4-фторбензальдегид/3-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,92 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,00 (д, J=15,6 Гц, 2H), 7,63 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,59 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).	Rt=4,02 мин, m/z 495,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
15	21	 <p>7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксифенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1В/ 4-фторбензальдегид/3-(2-метоксифенил)-1H-пиразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,93 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,00 (д, J=16,1 Гц, 2H), 7,76-7,73 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 3H), 7,14-7,05 (м, 3H), 6,95-6,90 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).	Rt=4,08 мин, m/z 495,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
20	22	 <p>3-бром-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1В/ 4-фторбензальдегид/ 4-бром-1H-пиразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,94 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 7,98-7,96 (м, 2H), 7,45-7,35 (м, 3H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 2,25 (с, 3H).	Rt=3,59 мин, m/z 467,1/469,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
25	23	 <p>7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1В/ 4-фторбензальдегид/1H-тетразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,95 (с, 1H), 10,78-10,69 (м, 1H), 9,80 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 2H), 7,46-7,29 (м, 4H), 7,21-7,15 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 2,22 (с, 3H).	Rt=3,04 мин, m/z 391,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
30	24	 <p>7-(4-хлорфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1В/ 4-хлорбензальдегид/1H-тетразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,96 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 7,99-7,95 (м, 2H), 7,46-7,33 (м, 6H), 6,89 (с, 1H), 2,24 (с, 3H).	Rt=3,27 мин, m/z 407,1 [M+H] ⁺ (способ 2)
35					
40					
45					

5	25	 <p>7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	<p>Промежуточный продукт 1В/ 3-фтор-4-(трифторметил)-бензальдегид/1H-тетразол-5-амин</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,97 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 9,89 (с, 1H), 8,00–7,95 (м, 2H), 7,82 (дд, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=11,4 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=9,0, 9,0 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=1,8, 8,9 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 2,25 (с, 3H).</p>	<p>Rt=3,62 мин, m/z 459,1 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
10	26	 <p>7-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	<p>Промежуточный продукт 1В/ 2-фтор-4-(трифторметил)-бензальдегид/1H-тетразол-5-амин</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,96 (с, 1H), 10,91 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,99–7,95 (м, 2H), 7,74 (д, J=10,2 Гц, 1H), 7,69–7,60 (м, 2H), 7,44 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=1,9, 9,0 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 2,24 (с, 3H).</p>	<p>Rt=3,57 мин, m/z 459,1 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
15	27	 <p>N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	<p>Промежуточный продукт 1В/ 4-(трифторметил)-бензальдегид/1H-тетразол-5-амин</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,97 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 9,89 (с, 1H), 7,99–7,95 (м, 2H), 7,75 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,35–7,31 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 2,25 (с, 3H).</p>	<p>Rt=3,49 мин, m/z 441,2 [M+H]⁺ (способ 2)</p>
20	28	 <p>7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2,5-диметил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	<p>Промежуточный продукт 1В/ 4-фторбензальдегид/3-метил-1H-пиразол-5-амин</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,96–12,89 (м, 1H), 9,56 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 7,99–7,96 (м, 2H), 7,44–7,35 (м, 2H), 7,21–7,16 (м, 2H), 7,12–7,06 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,02 (с, 3H).</p>	<p>Rt=3,04 мин, m/z 403,1 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
25	29	 <p>2-(трет-бутил)-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	<p>Промежуточный продукт 1В/ 4-фторбензальдегид/3-(трет-бутил)-1H-пиразол-5-амин</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,92 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,14–7,06 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,17 (с, 9H).</p>	<p>Rt=3,96 мин, m/z 445,3 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
30	30	 <p>2-бром-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	<p>Промежуточный продукт 1В/ 4-фторбензальдегид/3-бром-1H-пиразол-5-амин</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,94 (с, 1H), 9,68–9,65 (м, 2H), 7,98–7,96 (м, 2H), 7,45–7,33 (м, 2H), 7,27–7,22 (м, 2H), 7,16–7,10 (м, 2H), 6,47 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 2,20 (с, 3H).</p>	<p>Rt=3,53 мин, m/z 465,1/467,0 [M+H]⁺ (способ 1)</p>

5	31	 <p>2-циано-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1В/ 4-фторбензальдегид/3-циано-1Н-пиразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,94 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 7,98–7,96 (м, 2H), 7,44–7,34 (м, 2H), 7,31–7,27 (м, 2H), 7,18–7,12 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 2,23 (с, 3H).	Rt=3,52 мин, m/z 414,1 [M+H] ⁺ (способ 2)
10	32	 <p>7-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1В/ 6-хлор-никотинальдегид/3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,96 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,99–7,97 (м, 2H), 7,71–7,67 (м, 1H), 7,52–7,43 (м, 2H), 7,38–7,33 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 2,24 (с, 3H).	Rt=3,77 мин, m/z 474,1 [M+H] ⁺ (способ 2)
15	33	 <p>N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1В/ 1-метилпиперидин-4-карбальдегид/3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,96 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,48–7,47 (м, 2H), 5,90 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 2,75–2,67 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,73–1,48 (м, 5H), 1,32–1,25 (м, 1H), 0,94–0,82 (м, 1H).	Rt=2,52 мин, m/z 460,2 [M+H] ⁺ (способ 2)
20	34	 <p>2-циано-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1В/ 4-(трифторметил)-бензальдегид/3-циано-1Н-пиразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,95 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 7,98–7,97 (м, 2H), 7,71 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,46–7,42 (м, 3H), 7,36 (дд, J=1,7, 8,7 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 2,22 (с, 3H).	Rt=3,99 мин, m/z 464,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
25	35	 <p>7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-(метоксиметил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1В/ 4-(трифторметил)-бензальдегид/3-(метоксиметил)-1Н-пиразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,93 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,45–7,31 (м, 4H), 6,58 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,19 (д, J=3,8 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).	Rt=3,64 мин, m/z 483,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
30	36	 <p>7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-(метоксиметил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1А/ 3-фтор-4-(трифторметил)-бензальдегид/3-(метоксиметил)-1Н-пиразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,40–8,38 (м, 1H), 8,27 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,76–7,67 (м, 3H), 7,22–7,16 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,22–4,20 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).	Rt=3,21 мин, m/z 512,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
35					
40					
45					

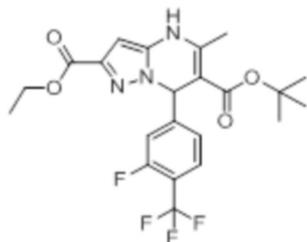
5	37	 <p>2-(2-(диметиламино)этил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1A/ 3-фтор-4-трифторметил-бен- зальдегид/3-(2-(диметиламино)- этил)-1H-пиразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,04 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,8 Гц, 2H), 8,29-8,26 (м, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75-7,66 (м, 4H), 7,19-7,10 (м, 2H), 6,57 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 2,57-2,52 (м, 2H), 2,45-2,37 (м, 2H), 2,13 (с, 6H).	Rt=2,42 мин, m/z 539,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
10	38	 <p>7-(1H-индол-6-ил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-(метоксиметил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1A/ 1H-индол-6-карбальдегид/3-(метоксиметил)-1H-пира- зол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,99 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,84 (д, J= 1,5, 8,3 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,32-6,30 (м, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,17 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).	Rt=2,68 мин, m/z 465,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
15	39	 <p>7-(6-хлорпиридин-3-ил)-N-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1D/ 6-хлор-никотинальдегид/3-(трифторметил)-1H-пира- зол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 13,09 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,77-7,69 (м, 2H), 7,52 (д, J= 8,3 Гц, 1H), 7,37 (д, J=10,4 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 2,29 (с, 3H).	Rt=3,93 мин, m/z 492,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
20	40	 <p>N-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1D/ 3-фтор-4-(трифторметил)- бензальдегид/1H-тетра- зол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 13,11 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,87-7,81 (м, 1H), 7,74 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,56 (д, J= 11,4 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 2,30 (с, 3H).	Rt=3,74 мин, m/z 477,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
25	113	 <p>этил-6-((1,6-нафтиридин-2-ил)карбамоил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат</p>	Промежуточный продукт 1G/ 3-(трифторметил)- бензальдегид/этил-5-ами- но-1H-пиразол-3-карбокси- лат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,82 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,44 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J=11,6 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,28-4,16 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H).	Rt=3,65 мин, m/z 541,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
30	114	 <p>этил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-6-((4-метилизохинолин-6-ил)карбамоил)-4,7-дигидропи-</p>	Промежуточный продукт 1H/ 3-фтор-4-(трифторметил)- бензальдегид/этил-3-ами- но-1H-пиразол-5-карбокси- лат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,14 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 2H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,80-7,74 (м, 2H), 7,32-7,24 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,29-4,17 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,29-2,28 (м, 3H), 1,25 (т, J= 7,1 Гц, 3H).	Rt=3,43 мин, m/z 554,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
35	40				
40					
45					

	разоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат			
5	 <p>этил-7-(4-(дифторметил)-3-фторфенил)-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат</p>	Промежуточный продукт 1A/4-(дифторметил)-3-фторбензальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,11 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,22-7,13 (м, 3H), 6,68 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 4,28-4,17 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H).	Rt=3,09 мин, m/z 522,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
10	 <p>7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(оксетан-3-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1A/3-фтор-4-(трифторметил)-бензальдегид/3-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,07 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,77-7,68 (м, 3H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,61 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,80 (ддд, J=8,4, 5,6, 2,7 Гц, 2H), 4,60 (ддд, J=6,7, 5,6, 0,9 Гц, 2H), 4,11 (ддд, J=15,4, 8,4, 7,0 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H).	Rt=0,63 мин, m/z 523,7 [M+H] ⁺ (способ 7)
15				
20	 <p>7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(метилтио)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1A/3-фтор-4-(трифторметил)-бензальдегид/3-(метилтио)-1H-пиразол-5-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,07 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,78-7,67 (м, 3H), 7,21 (д, J=9,7 Гц, 2H), 6,58 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).	Rt=3,38 мин, m/z 514,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
25				

Пример 41

Стадия А

30



35

6-(трет-Бутил)-2-этил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксилат (промежуточный продукт 41А)

40

Этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат (1,55 г, 10 ммоль), трет-бутилацетоацетат (1,65 мл, 10 ммоль), 3-фтор-(4-трифторметил)бензальдегид (1,92 г, 10 ммоль) и бикарбонат натрия (2,52 г, 30 ммоль) нагревали при 70°C в DMF (3 мл) в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, а затем распределяли между этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Затем, водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл), объединенные органические фазы сушили путем пропускания через гидрофобную фритту, и упаривали с получением оранжевого масла. Остаток растворяли в

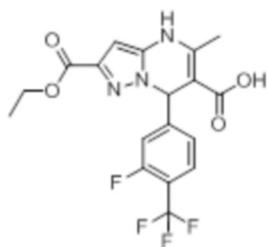
45

минимальном количестве DCM и наносили на картридж с 50 г Si. Продукт элюировали 0-50% этилацетатом в циклогексане. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением бледно-желтого твердого вещества. Твердое вещество растирали с этилацетатом/циклогексаном с получением белого твердого вещества (1,25

г).

LCMS (способ 3): Rt=1,36 мин, m/z 470,5 [M+H]⁺

Стадия В



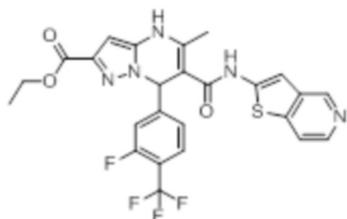
2-(Этоксикарбонил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (промежуточный продукт 41В)

Пример 41А (1,25 г, 2,66 ммоль) растворяли в DCM (75 мл). Медленно добавляли триметилсилила трифторметансульфонат (0,96 мл, 5,33 ммоль), и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 1 ч. Добавляли триэтиламин (0,74 мл, 5,33 ммоль), и выливали реакционную смесь в воду. Органический слой разделяли, сушили путем пропускания через гидрофобную фритту и упаривали с получением белого твердого вещества. Продукт растирали с этилацетатом/диэтиловым эфиром с получением белого

твердого вещества, (0,67 г)

LCMS (способ 3): Rt=1,06 мин, m/z 414,3 [M+H]⁺

Стадия С



Этил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-6-(тиено[3,2-с]пиримидин-2-илкарбамоил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (Пример 41)

Промежуточный продукт 41В (104 мг, 0,252 ммоль) и тиено[3,2-с]пиримидин-2-амин (69 мг, 0,460 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), и добавляли DIPEA (88 мкл, 0,504 ммоль) и HATU (105 мг, 0,276 ммоль). Раствор оставляли отстаиваться при к.т. в течение ночи, а затем распределяли смесь между этилацетатом (15 мл) и водой (10 мл). Органический слой разделяли, и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на картридже с 25 г Si, элюируя 0–5% DCM в метаноле. Целевой продукт получали в виде белого твердого

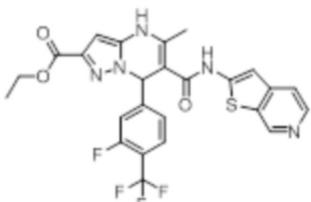
вещества (30 мг).

LCMS (способ 1): Rt=3,48 мин, m/z 546,2 [M+H]⁺

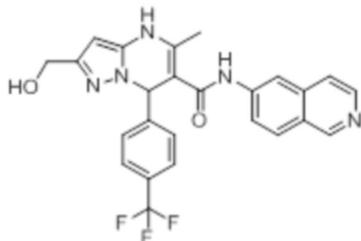
¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 11,26 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,86–7,74 (м, 2H), 7,30–7,22 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,29–4,17 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 42

Следующее соединение получали методиками, аналогичными использованным в Примере 41, варьируя амином на стадии С, как это представлено ниже в таблице.

Прим.	Структура	Амин	¹ H-ЯМР	LCMS
5 42	 <p>этил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-6-(тиено[2,3-с]пиридин-2-ил-карбамоил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат</p>	тиено[2,3-с]пиридин-2-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 11,37 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,34 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,77 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,29-4,17 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H).	Rt=3,49 мин, m/z 546,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

Пример 43



2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)-фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 43)

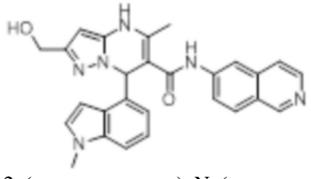
Суспензию Примера 1 (230 мг, 0,46 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали в атмосфере аргона и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор 2M алюмогидрида лития в THF (0,7 мл, 1,35 ммоль), и оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до к.т. Спустя 3 ч, реакционную смесь гасили добавлением воды (0,5 мл), 1N гидроксида натрия (0,5 мл), и затем воды (2 мл). Продукт экстрагировали введением в этилацетат (10 мл), и сушили органические экстракты путем пропускания через гидрофобную фритту. После выпаривания растворителя, неочищенный продукт подвергали хроматографии на картридже с 25 г Si, элюируя 0-10% метанола в DCM. Целевой продукт получали в виде желтого твердого вещества (89 мг).

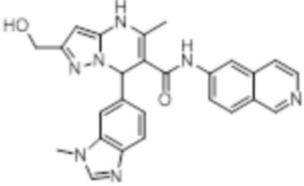
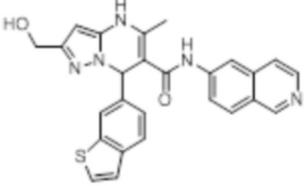
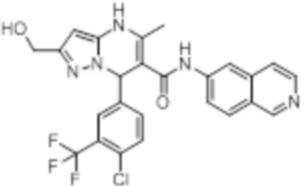
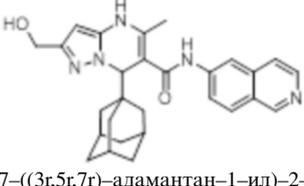
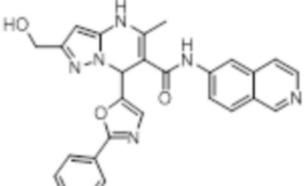
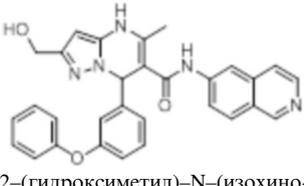
LCMS (способ 1): Rt=2,80 мин, m/z 480,2 [M+H]⁺

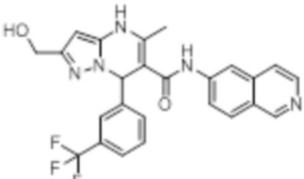
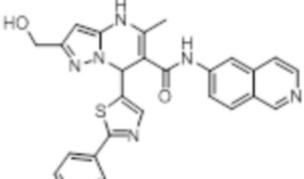
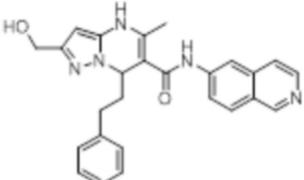
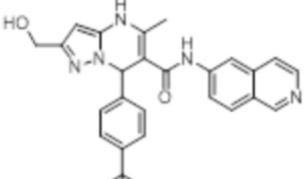
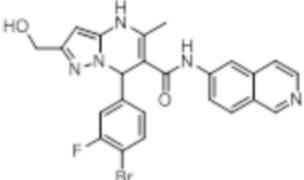
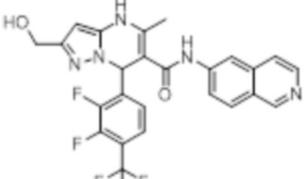
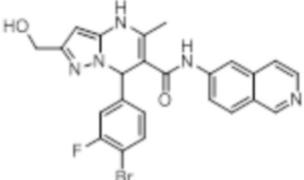
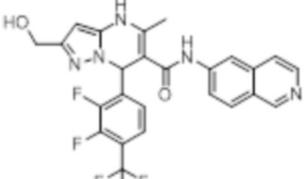
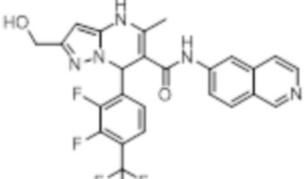
¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,02 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 4H), 7,36 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,96 (дд, J=5,9, 5,9 Гц, 1H), 4,26 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H).

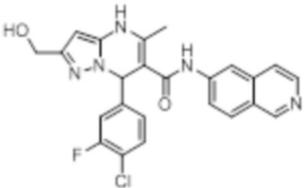
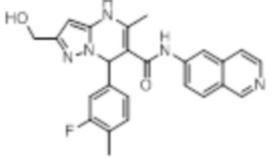
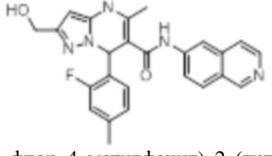
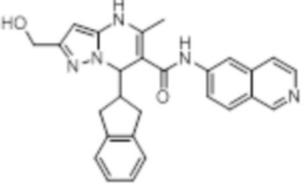
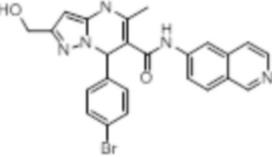
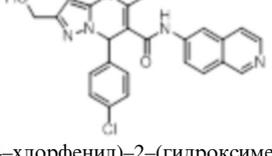
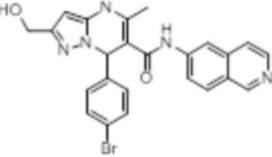
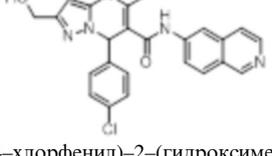
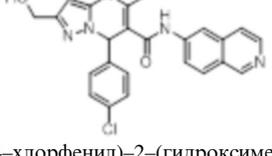
Примеры 44-71 и Примеры 118-119

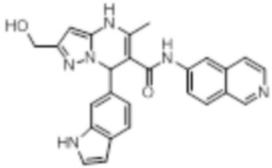
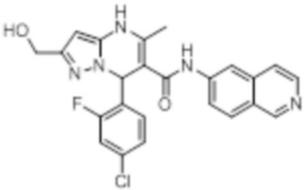
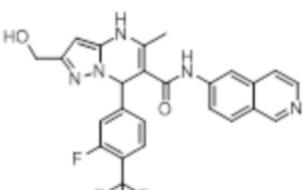
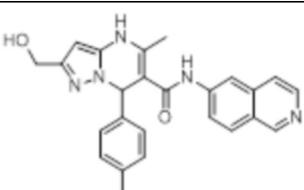
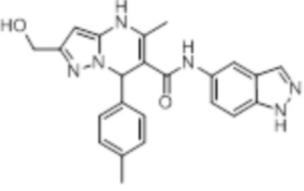
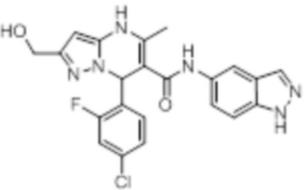
Следующие Примеры получали по аналогии с Примером 43 путем восстановления соответствующего сложного этилового эфира до гидроксиметила. Поскольку требуемые промежуточные сложные эфиры не описаны в Примерах, они могут быть получены в соответствии с методикой, сходной с описанной в Примере 1, с использованием исходных веществ, представленных ниже в таблице.

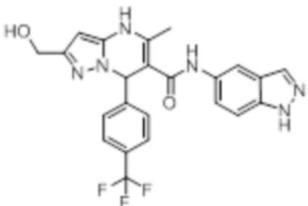
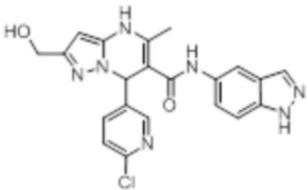
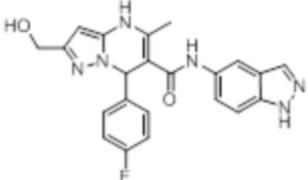
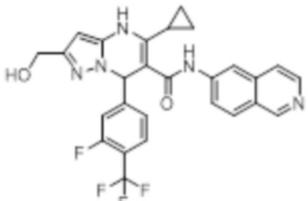
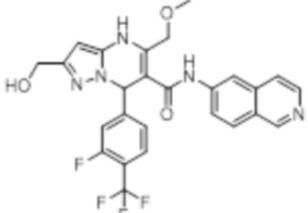
Прим.	Структура	Получено из	¹ H-ЯМР	LCMS
40 44	 <p>2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(1-метил-1H-индол-4-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1A/ 1-метил-1H-индол-4-карбальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 9,95 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,24-8,20 (м, 1H), 7,96 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=2,1, 8,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,00 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,91-6,87 (м, 2H), 6,37 (д, J=2,6 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,90-4,85 (м, 1H), 4,20-4,17 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,23 (с,	Rt=2,36 мин, m/z 465,0 [M+H] ⁺ (способ 1)

			3H).		
5	45	 <p>2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/ 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,04 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 2H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,52 мин, m/z 466,0 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
10	46	 <p>7-(бензо[b]тиофен-6-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/бензо[b]тиофен-6-карбальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,01 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,80-7,65 (м, 5H), 7,36 (дд, J=0,7, 5,5 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=1,6, 8,3 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,24 (с, 2H), 2,29-2,28 (м, 3H).</p>	<p>Rt=2,51 мин, m/z 468,0 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
15	47	 <p>7-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/ 4-хлор-3-(трифторметил)бензальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,00 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,01 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,69-7,60 (м, 4H), 7,46 (дд, J=2,0, 8,3 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,98 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,26 (д, J=5,0 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,95 мин, m/z 514,0 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
20	48	 <p>7-(3γ,5γ,7γ)-адамантан-1-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/адамантан-1-карбальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,04 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=2,0, 8,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,55-5,54 (м, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,40-4,31 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,89-1,79 (м, 4H), 1,69-1,30 (м, 12H).</p>	<p>Rt=3,12 мин, m/z 470,1 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
25	49	 <p>2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(2-феноксазол-5-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/ 2-феноксазол-5-карбальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,07 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,32-8,31 (м, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,83-7,79 (м, 2H), 7,74 (дд, J=2,0, 8,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,16 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,32 (с, 2H), 2,31 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,50 мин, m/z 479,0 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
30	50	 <p>2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(3-феноксифенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/ 3-феноксibenзальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 9,97 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,15 (м, 1H), 8,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,26 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 7,02 (м, 1H), 6,89-6,77 (м, 5H), 6,52 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,96 (ушир.с, 1H), 4,28 (с, 2H), 2,23 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,91 мин, m/z 504,1 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
35					
40					
45					

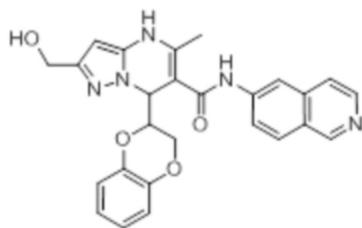
5	 <p>2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(3-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксами́д</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/3- (трифторметил)-бензальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 10,00 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,23-8,22 (м, 1H), 8,00 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,60-7,44 (м, 4H), 6,61 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,97 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,26 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,66 мин, m/z 480,0 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
10	 <p>2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(2-фенилтиазол-5-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксами́д</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/2-фенилтиазол-5-карбальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 10,04 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,40-8,37 (м, 1H), 8,32 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,85-7,82 (м, 2H), 7,77-7,67 (м, 3H), 7,46-7,43 (м, 3H), 6,91 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,32 (с, 2H), 2,31 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,62 мин, m/z 495,2 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
15	 <p>2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-фенэтил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксами́д</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/3-фенилпропаналь/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 10,07 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,42-8,38 (м, 2H), 8,05 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,21-7,04 (м, 5H), 5,53 (с, 2H), 4,96 (с, 1H), 4,36 (д, J=1,2 Гц, 2H), 2,76-2,65 (м, 1H), 2,31-2,13 (м, 5H), 1,93-1,83 (м, 1H).</p>	<p>Rt=2,67 мин, m/z 440,3 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
20	 <p>7-(4-(трет-бутил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксами́д</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/4- (трет-бутил)-бензальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 9,99 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,95 (дд, J=5,9, 5,9 Гц, 1H), 4,27-4,25 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,19 (с, 9H).</p>	<p>Rt=3,02 мин, m/z 468,3 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
25	 <p>7-(4-бром-3-фторфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксами́д</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/4-бром-3-фтор-бензальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 9,99 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,71-7,60 (м, 3H), 7,09 (дд, J=2,0, 9,5 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=1,9, 8,3 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,26 (с, 2H), 2,26 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,68 мин, m/z 508,1/510,1 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
30	 <p>7-(2,3-дифтор-4-(трифторметил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксами́д</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/2,3-дифтор-4-(трифторметил)-бензальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 10,10 (с, 1H), 9,89 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,57 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,98 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,25 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,89 мин, m/z 516,2 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
35	 <p>7-(4-бром-3-фторфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксами́д</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/4-бром-3-фтор-бензальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 9,99 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,95 (дд, J=5,9, 5,9 Гц, 1H), 4,27-4,25 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,19 (с, 9H).</p>	<p>Rt=3,02 мин, m/z 468,3 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
40	 <p>7-(2,3-дифтор-4-(трифторметил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксами́д</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/2,3-дифтор-4-(трифторметил)-бензальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 10,10 (с, 1H), 9,89 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,57 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,98 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,25 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,89 мин, m/z 516,2 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
45	 <p>7-(2,3-дифтор-4-(трифторметил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксами́д</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/2,3-дифтор-4-(трифторметил)-бензальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 10,10 (с, 1H), 9,89 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,57 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,98 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,25 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,89 мин, m/z 516,2 [M+H]⁺ (способ 1)</p>

5	57		Промежуточный продукт 1А/ 4-хлор-3-фторбензальдегид/ этил-5-амино-1Н-пиразол-3-кар- боксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 9,99 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J= 9,0 Гц, 1H), 7,71-7,66 (м, 2H), 7,51 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,15-7,04 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,97 (т, J= 5,9 Гц, 1H), 4,26 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H).	Rt=2,63 мин, m/z 464,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
10	58		Промежуточный продукт 1А/ 3-фтор-4-метил-бензальдегид/ этил-5-амино-1Н-пиразол-3-кар- боксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 9,97 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J= 8,9 Гц, 1H), 7,72-7,66 (м, 2H), 7,19-7,13 (м, 1H), 6,94 (дд, J=1,6, 7,7 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=1,5, 10,6 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,97 (ушир.с, 1H), 4,26 (с, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).	Rt=2,57 мин, m/z 444,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
15	59		Промежуточный продукт 1А/ 2-фтор-4-метил-бензальдегид/ этил-5-амино-1Н-пиразол-3-кар- боксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,03 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,00 (д, J= 9,0 Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,91-6,85 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,94 (ушир.с, 1H), 4,24 (с, 2H), 2,23 (д, J=0,4 Гц, 3H), 2,20 (с, 3H).	Rt=2,46 мин, m/z 444,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
20	60		Промежуточный продукт 1А/ 2,3-дигидро-1Н-инден-2-карбаль- дегид/этил-5-амино-1Н-пира- зол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,09 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,41-8,36 (м, 2H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, J= 2,0, 8,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J= 5,9 Гц, 1H), 7,12-7,00 (м, 4H), 5,67 (д, J=3,2 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,93 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,32 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,13 (дд, J=10,1, 14,9 Гц, 1H), 2,81-2,66 (м, 3H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,22 (с, 3H).	Rt=2,78 мин, m/z 452,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
25	61		Промежуточный продукт 1А/ 4-бромбензальдегид/этил-5-ами- но-1Н-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 9,98 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J= 9,0 Гц, 1H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,48-7,45 (м, 2H), 7,14-7,11 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,95 (т, J= 5,8 Гц, 1H), 4,25 (д, J=5,3 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H).	Rt=2,63 мин, m/z 490,2/492,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
30	62		Промежуточный продукт 1А/ 4-хлорбензальдегид/этил-5-ами- но-1Н-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 9,98 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,00 (д, J= 8,9 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,20-7,17 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,95 (т, J= 5,8 Гц, 1H), 4,25 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H).	Rt=2,56 мин, m/z 446,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
35	61		Промежуточный продукт 1А/ 4-бромбензальдегид/этил-5-ами- но-1Н-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 9,98 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J= 9,0 Гц, 1H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,48-7,45 (м, 2H), 7,14-7,11 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,95 (т, J= 5,8 Гц, 1H), 4,25 (д, J=5,3 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H).	Rt=2,63 мин, m/z 490,2/492,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
40	62		Промежуточный продукт 1А/ 4-хлорбензальдегид/этил-5-ами- но-1Н-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 9,98 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,00 (д, J= 8,9 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,20-7,17 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,95 (т, J= 5,8 Гц, 1H), 4,25 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H).	Rt=2,56 мин, m/z 446,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
45	62		Промежуточный продукт 1А/ 4-хлорбензальдегид/этил-5-ами- но-1Н-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 9,98 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,00 (д, J= 8,9 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,20-7,17 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,95 (т, J= 5,8 Гц, 1H), 4,25 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H).	Rt=2,56 мин, m/z 446,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

5	63	 <p>2-(гидроксиметил)-7-(1H-индол-6-ил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/ 1H-индол-6-карбальдегид/ этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,98 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,36 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,27 (т, J=2,9 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,86 (дд, J=1,4, 8,2 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,91 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,24 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,39 мин, m/z 451,2 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
10	64	 <p>7-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/ 4-хлор-2-фтор-бензальдегид/ этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,00 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,21-7,18 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,96 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,24 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,57 мин, m/z 464,2 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
15	65	 <p>7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/ 3-фтор-4-(трифторметил)-бензальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,03 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 3H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,98 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,89 мин, m/z 498,2 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
20	66	 <p>2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(пара-толил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида</p>	<p>Промежуточный продукт 1A/ 4-метилбензальдегид/ этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 9,94 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,99 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,06-7,04 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,93 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,25 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,49 мин, m/z 426,3 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
25	67	 <p>2-(гидроксиметил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(пара-толил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида</p>	<p>Пример 3</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,92 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,01-7,95 (м, 2H), 7,44-7,36 (м, 2H), 7,06-7,05 (м, 4H), 6,42 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,94-4,90 (м, 1H), 4,24 (д, J=3,4 Гц, 2H), 2,21-2,19 (м, 6H).</p>	<p>Rt=2,87 мин, m/z 415,2 [M+H]⁺ (способ 1)</p>
30	68	 <p>7-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида</p>	<p>Пример 7</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,92 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,44-7,30 (м, 3H), 7,21-7,18 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,94 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,23 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H).</p>	<p>Rt=2,97 мин, m/z 453,1 [M+H]⁺ (способ 1)</p>

5	69	 <p>2-(гидроксиметил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Пример 2	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,92 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 2H), 7,65 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,44-7,33 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,94 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,25 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H).	Rt=3,10 мин, m/z 469,1 [M+H] ⁺ (способ 2)
10	70	 <p>7-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Пример 5	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,93 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,97-7,96 (м, 2H), 7,60 (дд, J=2,5, 8,3 Гц, 1H), 7,48-7,34 (м, 3H), 6,47 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,95 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,25 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H).	Rt=2,48 мин, m/z 436,1 [M+H] ⁺ (способ 2)
15	71	 <p>7-(4-фторфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Пример 4	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,96-12,88 (м, 1H), 9,57 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 2H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,23-7,18 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 6,46 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,25 (с, 2H), 2,21 (с, 3H).	Rt=2,69 мин, m/z 419,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
20	118	 <p>5-циклопропил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1E/ 3-фтор-4-трифтор-метилбензальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,16 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 3H), 7,21-7,17 (м, 2H), 6,41 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,25 (с, 2H), 2,38-2,30 (м, 1H), 0,89-0,73 (м, 4H).	Rt=2,87 мин, m/z 524,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
25	119	 <p>7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-(метоксиметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 1F/ 3-фтор-4-трифтор-метилбензальдегид/этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,10 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,01 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,58-4,47 (м, 2H), 4,27 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H).	Rt=2,84 мин, m/z 528,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

Примеры 72A-D



7-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид

Смесь промежуточного продукта 1А (291 мг, 1,27 ммоль), этил-5-амино-1Н-пиразол-3-карбоксилата (200 мг, 1,01 ммоль) и 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-карбальдегида (300 мг, 1,29 ммоль) в DMF (1 мл) нагревали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т., а затем выливали на лед. Сформировавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в десикаторе при 50°C в течение ночи. Неочищенное вещество подвергали хроматографии на картридже с Si, элюируя 0–10% метанола в DCM. Путем упаривания получали желтое масло (383 мг, 0,75 ммоль), которое растворяли в THF (9 мл). Раствор охлаждали до 0°C в атмосфере аргона, и по каплям добавляли 2М алюмогидрид лития (1,12 мл, 2,25 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до к.т., и спустя 3 ч гасили добавлением воды (1 мл) и 1N гидроксида натрия (0,4 мл). Смесь разбавляли THF и фильтровали через Celite®. Твердый осадок на фильтре промывали 10% метанола в DCM, и упаривали фильтрат с получением оранжевого масла. Неочищенное вещество подвергали хроматографии на картридже с 25 г Si, элюируя 0–10% метанола в этилацетате. Смесь четырех стереоизомеров получали в виде желтого твердого вещества (136 мг). Изомеры разделяли методом SFC с использованием представленных ниже условий.

Разделение	Разделение	Анализ	Элюируемый первым	Элюируемый вторым	Элюируемый третьим
1	MD SFC YMC Cellulose-SC 50/50 IPA(0,1% DEA)/ CO ₂ 100 мл/мин 40°C 320 нм; размер колонки: 250×20 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC Cellulose-SC 40/60 IPA(0,1% DEA)/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 320 нм; размер колонки: 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Rt=2,8 мин (смесь двух изомеров)	Пример 72А Rt=4,3 мин	Пример 72В Rt=5,3 мин
2 (1 st eluting peak from Separation 1)	MD SFC YMC AmyloseC 40/60 MeOH/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 320 нм; размер колонки: 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC AmyloseC 40/60 MeOH/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 320 нм; размер колонки: 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 72С Rt=2,2 мин	Пример 72D Rt=3,9 мин	

Пример 72А

LCMS (способ 1): Rt=2,63 мин, m/z 470,2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 10,04 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79–7,67 (м, 2H), 6,83–6,68 (м, 3H), 6,56 (дд, J=1,7, 7,9 Гц, 1H), 5,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,02–4,96 (м, 1H), 4,49–4,44 (м, 1H), 4,34 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,13 (дд, J=2,2, 11,5 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=9,2, 11,5 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H).

Пример 72В

LCMS (способ 1): Rt=2,56 мин, m/z 470,2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,07 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,75–7,68 (м, 2H), 6,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,73–6,63 (м, 1H), 6,62–6,60 (м, 2H), 5,74 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,36–4,23 (м, 4H), 3,81 (дд, J=7,1, 11,4 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H).

5 Пример 72С

LCMS (способ 1): Rt=2,63 мин, m/z 470,2 [M+H]⁺

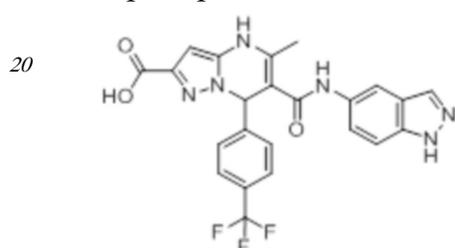
¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,04 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79–7,67 (м, 2H), 6,83–6,68 (м, 3H), 6,56 (дд, J=1,7, 7,9 Гц, 1H), 5,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,02–4,96 (м, 1H), 4,49–4,44 (м, 1H), 4,34 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,13 (дд, J=2,2, 11,5 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=9,2, 11,5 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H).

10 Пример 72D

LCMS (способ 1): Rt=2,55 мин, m/z 470,2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,07 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,75–7,68 (м, 2H), 6,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,73–6,63 (м, 1H), 6,62–6,60 (м, 2H), 5,74 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,36–4,23 (м, 4H), 3,81 (дд, J=7,1, 11,4 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H).

15 Пример 73



25 6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновая кислота (Пример 73)

Пример 2 (153 мг, 0,30 ммоль) в MeOH (1,3 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Добавляли 2N раствор гидроксида натрия (1,2 мл), и перемешивали реакционную смесь при 45°C в течение 20 мин. После охлаждения до к.т., смесь фильтровали и подкисляли добавлением 1N HCl. Продукт экстрагировали введением в этилацетат (2×15 мл), объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом МДАР (кислые условия) с получением белого твердого вещества (75 мг).

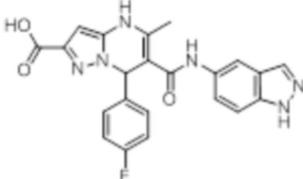
30 LCMS (способ 1): Rt=3,31 мин, m/z 483,2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,94 (ушир.с, 2H), 9,74–9,71 (м, 2H), 7,99 (дд, J=1,0, 6,4 Гц, 2H), 7,69 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,46–7,36 (м, 4H), 6,68 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 2,22 (с, 3H).

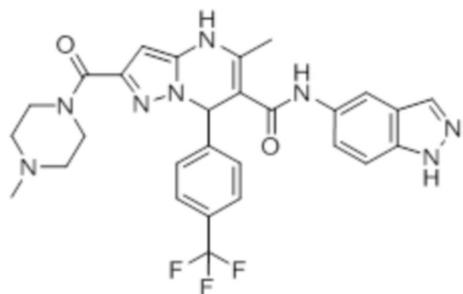
35 Примеры 74 и 75

Следующие соединения получали методиками, аналогичными использованным в Примере 73.

Прим.	Структура	Исходное вещество	¹ H-ЯМР	LCMS
45 74	<p>6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(пара-толил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пирими-</p>	Пример 3	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,92 (ушир.с, 2H), 9,65 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,02–7,97 (м, 2H), 7,45–7,37 (м, 2H), 7,08 (с, 4H), 6,55 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 2,22 (с, 6H).	Rt=3,01 мин, m/z 429,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

	дин-2-карбоновая кислота				
5	75	 <p>6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновая кислота</p>	Пример 4	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,93 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 7,99–7,98 (м, 2H), 7,45–7,35 (м, 2H), 7,27–7,22 (м, 2H), 7,16–7,10 (м, 2H), 6,59 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 2,22 (с, 3H).	Rt=2,87 мин, m/z 433,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

Пример 76



N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 76)

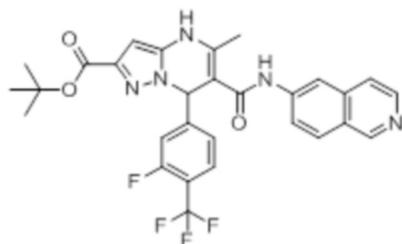
Раствор 1-метилпиперазина (111 мг, 1,1 ммоль) в толуоле (665 мкл) продували аргоном в течение 5 мин. Добавляли 2М триметилалюминий в толуоле (665 мкл, 1,33 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Добавляли дополнительный объем толуола (1 мл), а затем Пример 2 (115 мг, 0,225 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в атмосфере аргона в течение 2 ч при 60°C, а затем при 80°C в течение ночи. Осторожно добавляли воду (5 мл), и отфильтровывали выпавшее в осадок твердое вещество. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Остаток объединяли с твердым веществом, которое получали путем фильтрования. Неочищенный продукт растворяли в небольшом количестве метанола и наносили на 5 г картридж SCX-2, предувлажненный метанолом. После смыва дополнительным количеством метанола, продукт элюировали 2М метанольным аммиаком. Полученное твердое вещество затем очищали на картридже с 25 г Si, элюируя 5–10% 2М метанольным аммиаком в метаноле/DCM, а затем методом MDAP (кислые условия) с получением белого твердого вещества (15 мг).

LCMS (способ 1): Rt=2,70 мин, m/z 565,3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,94 (с, 1H), 9,72 (с, 2H), 8,02–7,97 (м, 2H), 7,68 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,46–7,34 (м, 4H), 6,67 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 3,79–3,74 (м, 1H), 3,68–3,59 (м, 2H), 3,47–3,43 (м, 1H), 2,36–2,30 (м, 1H), 2,22 (м, 5H), 2,16 (м, 4H).

Пример 77

Стадия А

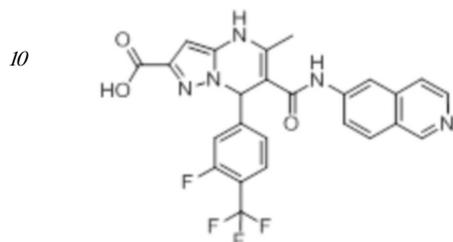


трет-Бутил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (промежуточный продукт 77А)

5 Промежуточный продукт 77А получали из промежуточного продукта 1А, 3-фтор-4-(трифторметил)бензальдегида и трет-бутил-5-амино-1Н-пиразол-3-карбоксилата с использованием методики, сходной с описанной в Примере 1.

LCMS (способ 3): Rt=0,99 мин, m/z 568,5 [M+H]⁺

Стадия В

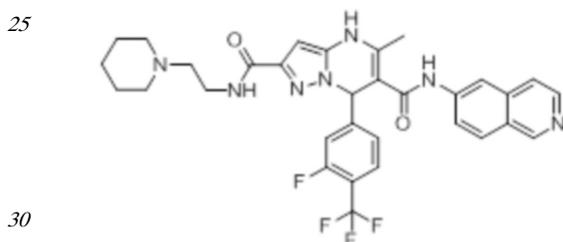


15 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт 77В)

20 Промежуточный продукт 77А (1,18 г, 2,08 ммоль) растворяли в 20% TFA в DCM (10 мл). После перемешивания при к.т. в течение 18 ч, летучие вещества упаривали. Остаток растворяли в метаноле и несколько раз упаривали, а затем растирали с диэтиловым эфиром. Желтое твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили (1,31 г).

LCMS (способ 3): Rt=0,78 мин, m/z 512,4 [M+H]⁺

Стадия С



30 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-5-метил-N2-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамид (Пример 77)

35 Промежуточный продукт 77В (175 мг, 0,28 ммоль), 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-амин (43 мг, 0,336 ммоль), DIPEA (0,25 мл, 1,4 ммоль) и НАТУ (160 мг, 0,42 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл), и перемешивали раствор при к.т. в течение ночи. Смесь распределяли между этилацетатом (10 мл) и нас. водным бикарбонатом натрия (10 мл). Органическую фазу разделяли и сушили путем пропускания через гидрофобную фритту. Путем упаривания получали неочищенный продукт, который подвергали хроматографии на картридже с 10 г Si, элюируя 0-10% метанола в DCM, а затем 0-20% 2М метанольным аммиаком в DCM. Полученную смолу растирали с диэтиловым эфиром с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества. Это вещество дополнительно очищали методом МДАР (кислые условия) с получением формиата в виде не совсем

45 белого твердого вещества (38 мг).

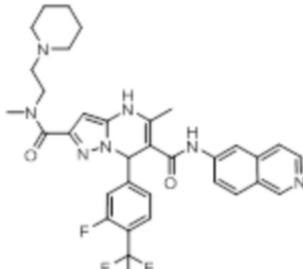
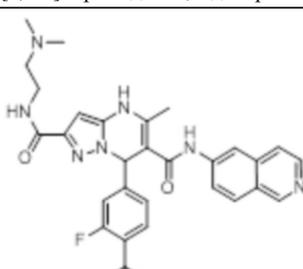
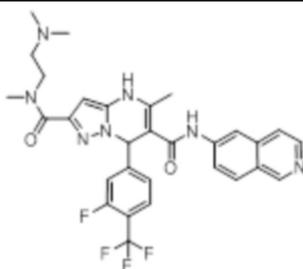
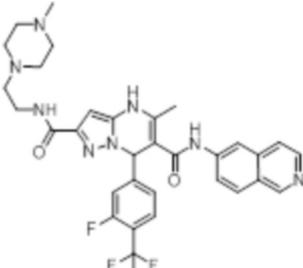
LCMS (способ 1): Rt=2,52 мин, m/z 622,3 [M+H]⁺

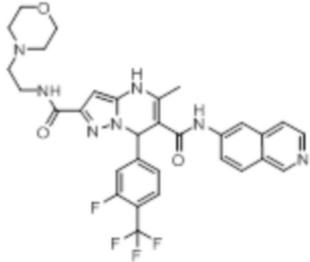
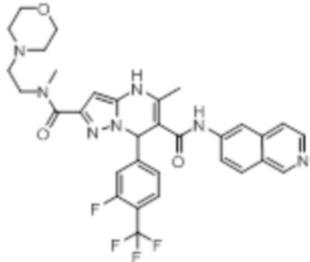
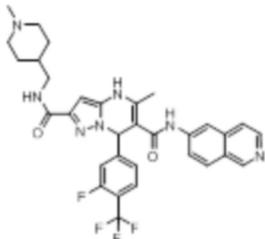
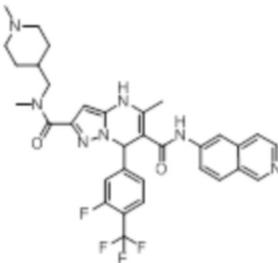
¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,13 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,84-7,67 (м, 4H), 7,29-7,20

(м, 2H), 6,67 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,34–3,23 (м, 2H), 2,44–2,34 (м, 6H), 2,27 (с, 3H), 1,49–1,43 (м, 4H), 1,37 (дд, J=4,9, 10,2 Гц, 2H).

Примеры 78–90

Следующие соединения получали методиками, аналогичными использованным в Примере 77. В некоторых случаях соединения получали в виде формиата, что устанавливали методом ^1H -ЯМР.

№	Структура	Исходные вещества	^1H -ЯМР	LCMS	
10	78	 <p>формиат 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-N2-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамид</p>	Промежуточный продукт 77В/ N-метил-2-(пиперидин-1-ил)этан-1-амин	^1H -ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,11 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,29–8,25 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,78–7,67 (м, 3H), 7,28–7,21 (м, 2H), 6,69–6,63 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 3,90–3,82 (м, 1H), 3,50–3,42 (м, 1H), 3,13 and 2,89 (два с, 3H), 2,46–2,22 (м, 7H), 2,08–1,96 (м, 2H), 1,45 (д, J=5,0 Гц, 1H), 1,30–1,30 (м, 5H).	Rt=2,58 мин, m/z 636,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
15	79	 <p>N2-(2-(диметиламино)этил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамид</p>	Промежуточный продукт 77В/ N,N-диметилаэтан-1,2-диамин	^1H -ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,14 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79–7,69 (м, 4H), 7,25–7,17 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 3,29–3,17 (м, 2H), 2,35–2,30 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,13 (с, 6H).	Rt=2,44 мин, m/z 582,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
20	80	 <p>N2-(2-(диметиламино)этил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамид</p>	Промежуточный продукт 77В/ N,N,N'-триметилаэтан-1,2-диамин	^1H -ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,11 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,77–7,67 (м, 3H), 7,31–7,23 (м, 2H), 6,67 (д, J=10,1 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 3,67–3,57 (м, 2H), 3,17 & 2,91 (с, 3H), 2,66–2,58 (м, 2H), 2,30 (с, 6H), 2,28 (д, J=2,6 Гц, 3H).	Rt=2,45 мин, m/z 596,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
30	81	 <p>7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-4,7-дигид-</p>	Промежуточный продукт 77В/2- (4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-амин	^1H -ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,13 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,41–8,38 (м, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,81–7,67 (м, 4H), 7,28–7,19 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,29–3,20 (м, 2H), 2,40–2,32 (м, 6H), 2,30–2,23 (м, 7H), 2,14 (с, 3H).	Rt=2,39 мин, m/z 637,4 [M+H] ⁺ (способ 1)

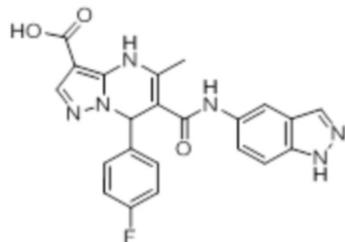
	ропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксаимид				
5	82		Промежуточный продукт 77В/ 2-морфолиноэтан-1-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,14 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,88-7,67 (м, 4H), 7,28-7,19 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 3,56-3,49 (м, 4H), 3,41-3,20 (м, 2H), 2,42-2,32 (м, 6H), 2,27 (с, 3H).	Rt=2,46 мин, m/z 624,4 [M+H] ⁺ (способ 1)
10					
15	83		Промежуточный продукт 77В/ N-метил-2-морфолиноэтан-1-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,10 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,27-8,26 (м, 1H), 8,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,78-7,67 (м, 3H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,68-6,63 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 3,42-3,35 (м, 4H), 3,14 & 2,90 (с, 3H), 2,47-2,31 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,11-2,01 (м, 3H).	Rt=2,47 мин, m/z 638,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
20					
25	84		Промежуточный продукт 77В / (1-метилпиперидин-4-ил)-метана-мин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,15 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05-7,97 (м, 2H), 7,78-7,68 (м, 3H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,18-3,09 (м, 1H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,80 (д, J=11,3 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,97-1,90 (м, 2H), 1,56 (д, J=12,1 Гц, 2H), 1,52-1,45 (м, 1H), 1,24-1,09 (м, 2H).	Rt=2,48 мин, m/z 622,4 [M+H] ⁺ (способ 1)
30					
35	85		Промежуточный продукт 77В/ N-метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)метанамина	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,11 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,29-8,25 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,77-7,67 (м, 3H), 7,32-7,20 (м, 2H), 6,69-6,64 (м, 1H), 5,91-5,88 (м, 1H), 3,75-3,65 (м, 1H), 3,40-3,21 (м, 2H), 3,09 and 2,89 (два с, 3H), 2,84 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,67-2,61 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,24 and 2,12 (два с, 3H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,75-1,17 (м, 3H), 0,95-0,79 (м, 1H).	Rt=2,50 мин, m/z 636,4 [M+H] ⁺ (способ 1)
40					

5	86		Промежуточный продукт 77В / (3aR,6aS)-2-метил-октагидро-пирроло[3,4с]пиррол	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,12 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,77-7,68 (м, 3H), 7,30-7,21 (м, 2H), 6,71-6,68 (м, 1H), 5,96-5,94 (м, 1H), 3,91-3,79 (м, 2H), 3,74-3,59 (м, 2H), 3,47-3,32 (м, 2H), 2,81-2,73 (м, 2H), 2,46-2,38 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 4H), 2,21 и 2,19 (два с, 3H).	Rt=2,40 мин, m/z 620,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
10					
15	87		Промежуточный продукт 77В / N,N-диметилпиперидин-4-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,13-10,09 (м, 1H), 9,97 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79-7,68 (м, 3H), 7,29-7,22 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,41-4,39 (м, 2H), 2,98 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,69-2,66 (м, 1H), 2,30-2,18 (м, 9H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,72-1,63 (м, 2H), 1,30-1,17 (м, 2H).	Rt=2,40 мин, m/z 622,4 [M+H] ⁺ (способ 1)
20					
25	88		Промежуточный продукт 77В / N,1-диметилпиперидин-4-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,10-10,07 (м, 1H), 9,96 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,80-7,67 (м, 3H), 7,30-7,22 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 3,86 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,69-2,53 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,75-1,62 (м, 2H), 1,49 (м, 1H), 1,41-1,13 (м, 3H).	Rt=2,38 мин, m/z 622,4 [M+H] ⁺ (способ 1)
30					
35	89		Промежуточный продукт 77В / N,N,N'-триметил-пропан-1,3-диамин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,12 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 9,21-9,15 (м, 1H), 8,46-8,39 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,78-7,68 (м, 3H), 7,28-7,22 (м, 2H), 6,66 (д, J=11,9 Гц, 1H), 5,90 (д, J=5,9 Гц, 1H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,39-3,30 (м, 1H), 3,11 и 2,89 (два с, 3H), 2,33-2,26 (м, 4H), 2,21 и 2,02 (два с, 6H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,71-1,63 (м, 1H), 1,60-1,54 (м, 1H).	Rt=2,46 мин, m/z 610,4 [M+H] ⁺ (способ 1)
40					
45	90		Пример 75/морфолин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,93 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,26-7,09 (м, 4H), 6,59 (с, 1H), 5,84 (с, 1H), 3,87-3,74 (м, 2H), 3,68-3,45 (м, 6H), 2,23 (с, 3H).	Rt=3,00 мин, m/z 502,2 [M+H] ⁺ (способ 1)

	-5-метил-2-(морфолин-4-карбонил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид		
--	--	--	--

Пример 91

Стадия А

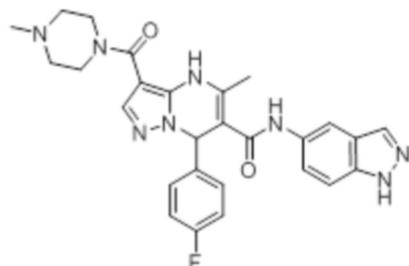


6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновая кислота (промежуточный продукт 91А)

Промежуточный продукт 91А получали из Примера 17 с использованием способа, аналогичного использованному для получения Примера 73.

LCMS (способ 2): Rt=2,94 мин, m/z 433,2 [M+H]⁺

Стадия В



7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 91)

Пример 91 получали из промежуточного продукта 91А и 1-метилпиперазина с использованием способа, сходного с использованным при синтезе Примера 77.

LCMS (способ 1): Rt=2,29 мин, m/z 515,2 [M+H]⁺ (способ 1)

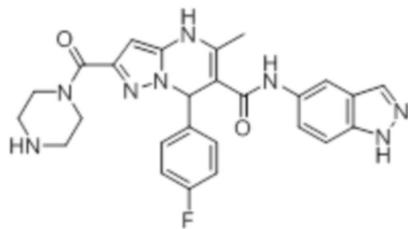
¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,90 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,97-7,93 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,58 (м, 4H), 2,29 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

Пример 92

Следующий Пример получали из промежуточного продукта 91А и представленного амина с использованием способа, сходного с использованным на стадии В синтеза Примера 77.

Прим.	Структура	Амин	¹ H-ЯМР	LCMS
92	<p>формат N3-(2-(диметиламино)этил)-7-(4-фторфенил)-N6-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3,6-дикарбоксамид</p>	N,N-диметил-этан-1,2-диамин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,94-12,93 (м, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,01-7,97 (м, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=1,9, 9,0 Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 3,37-3,21 (м, 2H), 2,39 (дд, J=6,9, 6,9 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,20 (с, 6H).	Rt=2,35 мин, m/z 503,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

Пример 93



7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(пиперазин-1-карбонил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 93)

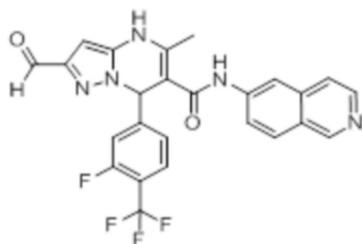
Пример 75 (100 мг, 0,23 ммоль), 1-Вос-пиперазин (47 мг, 0,255 ммоль), DIPEA (81 мг, 0,46 ммоль) и HATU (97 мг, 0,255 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), и перемешивали раствор при к.т. в течение ночи. Смесь распределяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу разделяли и сушили (Na_2SO_4). Путем упаривания получали неочищенный продукт, который подвергали хроматографии на картридже с 25 г Si, элюируя 0–8% 2М метанольным аммонием в DCM. Полученное белое твердое вещество растворяли в 10% TFA в DCM (10 мл), и оставляли раствор отстаиваться при к.т. в течение ночи. Летучие вещества упаривали, и растворяли остаток в небольшом количестве метанола. Раствор наносили на 5 г картридж SCX-2, который был предувлажнен метанолом. После промывки метанолом, продукт элюировали 2М метанольным аммиаком. Путем упаривания получали желтую смолу, которую растворяли в смеси вода/ацетонитрил и лиофилизировали с получением бледно-желтого твердого вещества (19 мг).

LCMS (способ 1): $R_t=2,22$ мин, m/z 501,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 12,93 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 7,99 (м, 2H), 7,46–7,36 (м, 2H), 7,26–7,20 (м, 2H), 7,15–7,09 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 3,75–3,63 (м, 1H), 3,60–3,49 (м, 2H), 3,44–3,36 (м, 2H), 2,71–2,56 (м, 4H), 2,23 (с, 3H).

Пример 94

Стадия А

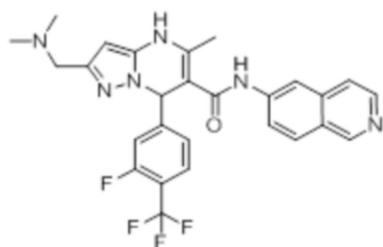


7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-formyl-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (промежуточный продукт 94А)

Пример 65 (2,49 г, 5,0 ммоль) растворяли в смеси DCM (170 мл) и DMF (17 мл). Раствор охлаждали до 0°C , и порциями добавляли перйодинан Десс-Мартина (2,55 г, 6,0 ммоль). Раствор перемешивали в процессе нагревания до к.т. в течение 3 ч. Добавляли 1N гидроксид натрия (10 мл), и перемешивали смесь в течение 10 мин. Растворитель упаривали в условиях вакуума, а затем добавляли воду (20 мл) и этилацетат (20 мл). Органический слой разделяли, и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали с получением желтого твердого вещества (2,48 г). Хотя целевой продукт содержал примесь в виде непрореагировавшего исходного вещества, его использовали без дополнительной очистки.

LCMS (способ 3): Rt=0,87 мин, m/z 496,5 [M+H]⁺

Стадия В



2-((диметиламино)метил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 94)

Промежуточный продукт 94А (450 мг, 909 ммоль) растворяли в THF (10 мл), и добавляли 2М диметиламин в THF (909 мкл, 1,82 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (384 мг, 1,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 90 мин, а затем добавляли нас. бикарбонат натрия (10 мл). Продукт экстрагировали введением в этилацетат (2×20 мл), объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Неочищенный продукт очищали на картридже с 25 г Si, элюируя 0–10% 2М метаногльного аммиака в DCM. Продукт получали в виде желтого твердого вещества (60 мг).

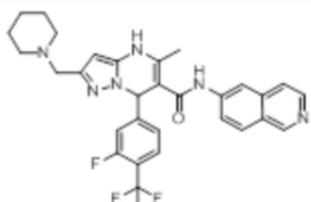
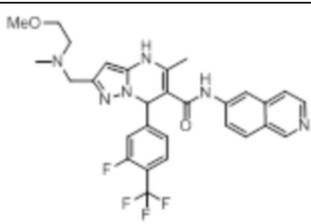
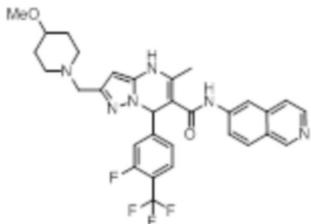
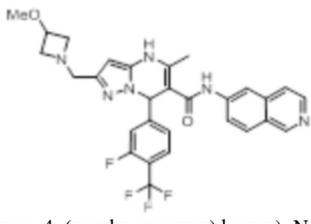
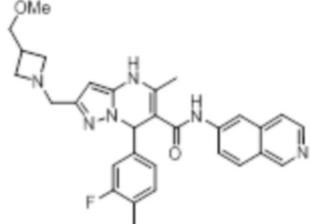
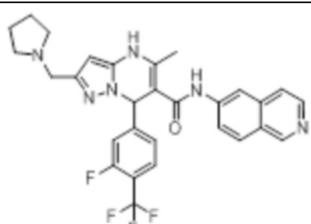
LCMS (способ 1): Rt=2,41 мин, m/z 525,3 [M+H]⁺

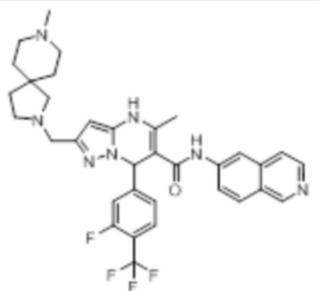
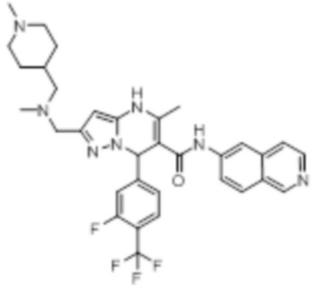
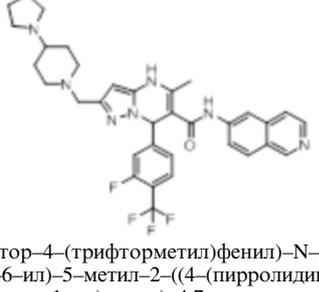
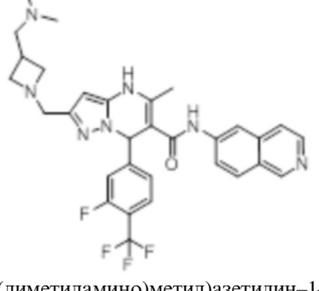
¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,76–7,67 (м, 3H), 7,18–7,10 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 3,30–3,17 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,10 (с, 6H).

Примеры 95–106

Следующие соединения получали методиками, аналогичными описанным для Примера 94, используя в качестве исходных веществ комбинацию промежуточного продукта-альдегида и амина, представленное ниже в таблице.

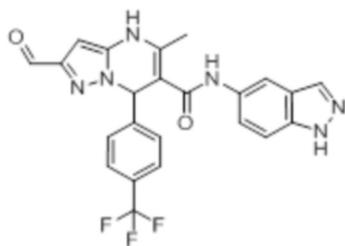
Прим.	Структура	Промежуточный продукт-альдегид/амин	¹ H-ЯМР	LCMS
95	<p>7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(морфолинометил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 94А/морфолин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,76–7,67 (м, 3H), 7,19–7,11 (м, 2H), 6,61 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,57–3,51 (м, 4H), 3,37–3,23 (м, 2H), 2,35–2,28 (м, 4H), 2,25 (с, 3H).	Rt=2,44 мин, m/z 567,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
96	<p>7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Промежуточный продукт 94А/1-метилпиперазин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,40–8,38 (м, 1H), 8,28 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75–7,67 (м, 3H), 7,19–7,11 (м, 2H), 6,61 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 3,31–3,21 (м, 2H), 2,33–2,22 (м, 11H), 2,13 (с, 3H).	Rt=2,37 мин, m/z 580,4 [M+H] ⁺ (способ 1)

5	97		Промежуточный продукт 94А/пиперидин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,19-7,09 (м, 2H), 6,61 (с, 1H), 5,60-5,55 (м, 1H), 3,24 (с, 2H), 2,31-2,26 (м, 7H), 1,51-1,35 (м, 6H).	Rt=2,59 мин, m/z 565,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
10	98		Промежуточный продукт 94А/2-метокси-N-метилэтан-1-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,18-7,09 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 3,40-3,35 (м, 4H), 3,19 (с, 3H), 2,48-2,41 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,13 (с, 3H).	Rt=2,53 мин, m/z 569,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
15	99		Промежуточный продукт 94А/4-метокси-пиперидин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,18-7,10 (м, 2H), 6,61 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 3,27-3,19 (м, 5H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,60-2,60 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,83-1,77 (м, 2H), 1,41-1,32 (м, 2H).	Rt=2,56 мин, m/z 595,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
20	100		Промежуточный продукт 94А/3-метоксиазетидин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,18-7,10 (м, 2H), 6,59 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,94-3,87 (м, 1H), 3,41-3,29 (м, 4H), 3,11 (с, 3H), 2,79 (м, 2H), 2,25 (с, 3H).	Rt=2,50 мин, m/z 567,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
25	101		Промежуточный продукт 94А/3-метокси-метил-азетидин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,05 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 3H), 7,19-7,10 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,40-3,32 (м, 4H), 3,21 (с, 3H), 3,20-3,16 (м, 2H), 2,84-2,78 (м, 2H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,25 (с, 3H).	Rt=2,58 мин, m/z 581,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
30	102		Промежуточный продукт 94А/пирролидин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 3H), 7,19-7,11 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 3,52-3,39 (м, 2H), 2,42 (с, 4H), 2,25 (с, 3H), 1,66 (с,	Rt=2,50 мин, m/z 551,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

	7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид		4H).	
5	 <p>103</p>	Промежуточный продукт 94A/8-метил-2,8-диаза-спиро[4.5]декан	¹ H-ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,19-7,09 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 3,43-3,35 (м, 2H), 2,47-2,43 (м, 4H), 2,25 (м, 7H), 2,15 (с, 3H), 1,51-1,40 (м, 6H).	Rt=2,04 мин, m/z 634,4 [M+H] ⁺ (способ 1)
10				
15	 <p>104</p>	Промежуточный продукт 94A/N-метил-1-(1-метил-пиперидин-4-ил)метанамиин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,18-7,09 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,29-3,24 (м, 2H), 2,75 (с, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,03 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,88 (с, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,41 (с, 1H), 1,06-0,93 (м, 2H).	Rt=2,02 мин, m/z 622,4 [M+H] ⁺ (способ 1)
20				
25	 <p>105</p>	Промежуточный продукт 94A/4-(пирролидин-1-ил)пиперидин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,19-7,09 (м, 2H), 6,61 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 3,29-3,20 (м, 2H), 2,73-2,64 (м, 2H), 2,47-2,39 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 1,95-1,82 (м, 3H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,67-1,62 (м, 4H), 1,38-1,28 (м, 2H).	Rt=2,10 мин, m/z 634,4 [M+H] ⁺ (способ 2)
30				
35	 <p>106</p>	Промежуточный продукт 94A/1-(азетидин-3-ил)-N,N-диметил-метанамиин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMSO) δ 10,05 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,19-7,10 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,38-3,21 (м, 4H), 2,73-2,68 (м, 2H), 2,48-2,41 (м, 1H), 2,32-2,28 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,05 (с, 6H).	Rt=2,03 мин, m/z 594,4 [M+H] ⁺ (способ 1)
40				

Пример 107
Стадия А

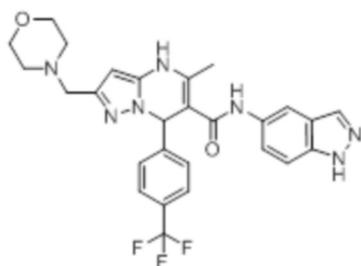
45



2-Формил-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (промежуточный продукт 107А)

Промежуточный продукт 107А получали путем, сходным с описанным для Промежуточного продукта 94А, используя в качестве исходного вещества Пример 69.

Стадия В



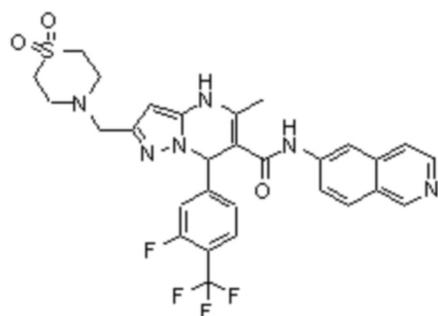
N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(морфолинометил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 107)

Пример 107 получали путем, сходным с описанным на стадии В Примера 94, с использованием аналогичной методики, используя в качестве исходного вещества промежуточный продукт 107А и морфолин.

LCMS (способ 1): Rt=2,76 мин, m/z 538,3 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 12,93 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 7,99 (д, J=13,4 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,30 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,59 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,56-3,51 (м, 4H), 3,35-3,22 (м, 2H), 2,31 (м, 4H), 2,20 (с, 3H).

Пример 108



2-((1,1-Диоксидотиоморфолино)метил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 108)

Раствор Примера 65 (250 мг, 0,502 ммоль) и DIPEA (262 мкл, 1,51 ммоль) в DMF (4 мл) охлаждали на льду, и добавляли раствор метансульфонилхлорида (63 мг, 0,552 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество метансульфонилхлорида (31 мг, 0,275 ммоль), и перемешивали реакционную смесь дополнительно в течение 30 мин, после чего добавляли дополнительное количество метансульфонилхлорида (31 мг, 0,275 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакционную смесь гасили добавлением

раствора тиоморфолин-1,1-диоксида гидрохлорида (207 мг, 1,21 ммоль) и DIPEA (0,262 мл, 1,51 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем добавляли дополнительную порцию тиоморфолин-1,1-диоксида гидрохлорида (103 мг, 0,603 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 90 мин.

5 Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и растворяли остаток в метаноле. Раствор наносили на 5 г картридж SCX-2, который предувлажняли метанолом. После промывки метанолом, продукт элюировали 2М метанольным аммиаком. Путем упаривания получали неочищенный продукт, который очищали методом MDAF (кислые условия) с получением желтого твердого вещества (109 мг).

10 LCMS (способ 1): Rt=2,91 мин, m/z 615,2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,08 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,04–8,01 (м, 1H), 7,76–7,67 (м, 3H), 7,15 (д, J=9,7 Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 3,56 (д, J=13,7, 1H), 3,49 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,10–3,03 (м, 4H), 2,87–2,81 (м, 4H), 2,25 (с, 3H).

15 Получение промежуточных продуктов 120A, 121A и 123A

Следующие промежуточные продукты получали с использованием той же методике, что и описанная в Примере 43, путем восстановления соответствующего сложного этилового эфира до гидроксиметила. Требуемые промежуточные сложные эфиры получали в соответствии с методикой, сходной с использованной в Примере 1, с
20 использованием исходных веществ, представленных ниже в таблице.

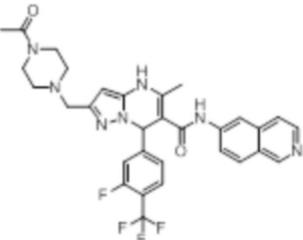
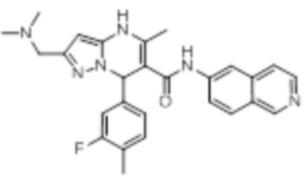
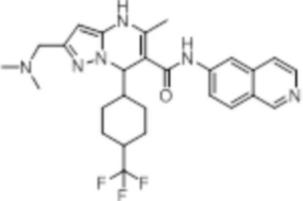
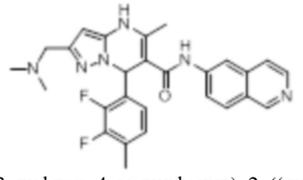
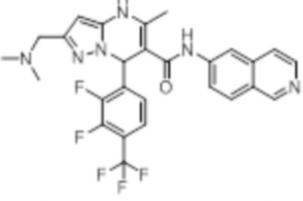
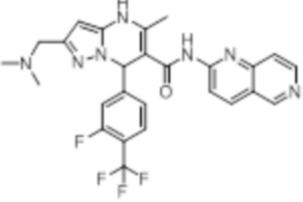
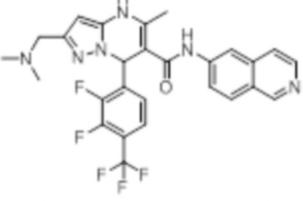
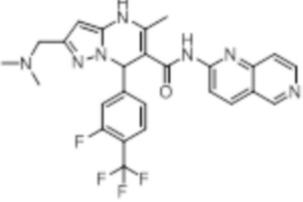
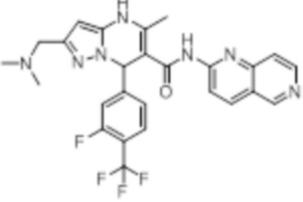
Пром. пр.	Структура	Исходные вещества для промежуточного сложного эфира (промежуточный продукт IX/альдегид/аминосодержащий гетероцикл)	LCMS
25 120A		Промежуточный продукт 1A/4-(трифторметил)циклогексан-1-карбальдегид/этил-3-амино-1H-пиразол-5-карбоксилат	Rt=0,95 мин, m/z 486,3 [M+H] ⁺ (способ 6)
30 121A		Промежуточный продукт 1A/2,3-дифтор-4-метил-бензальдегид/этил-3-амино-1H-пиразол-5-карбоксилат	Rt=0,86 мин, m/z 462,3 [M+H] ⁺ (способ 6)
35 123A		Промежуточный продукт 1G/3-фтор-4-(трифторметил)-бензальдегид/этил-3-амино-1H-пиразол-5-карбоксилат	Rt=0,94 мин, m/z 499,2 [M+H] ⁺ (способ 6)

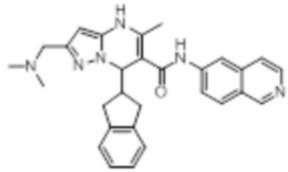
Примеры 109–110 и Примеры 120–124

Следующие соединения получали методиками, аналогичными описанным в Примере 108, путем замены спирта и амина, которые приведены ниже в таблице.

45

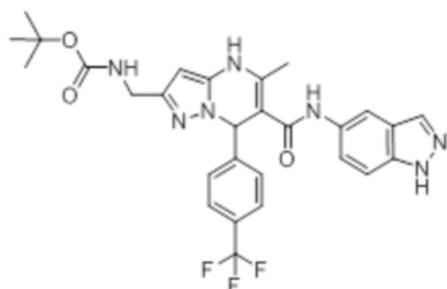
Прим.	Структура	Спирт/амин	¹ H-ЯМР	LCMS
-------	-----------	------------	--------------------	------

5	109		Пример 65/1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,30-8,26 (м, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,76-7,68 (м, 3H), 7,19-7,11 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 3,44-3,27 (м, 6H), 2,36-2,31 (м, 2H), 2,30-2,24 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,96 (с, 3H).	Rt=2,40 мин, m/z 608,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
10	110		Пример 58/диметиламин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,00 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=2,0, 8,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,16 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=1,7, 7,8 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=1,6, 10,6 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,22 (дд, J=13,1, 37,6 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,12 (д, J=1,2 Гц, 3H), 2,10 (с, 6H).	Rt=2,07 мин, m/z 471,0 [M+H] ⁺ (способ 1)
15	120		Промежуточный продукт 120А/диметиламин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,05 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,41-8,37 (м, 2H), 8,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=2,0, 8,9 Гц, 1H), 7,71 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,46-5,41 (м, 2H), 3,34-3,22 (м, 2H), 2,37-2,24 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,13 (с, 6H), 1,79-1,72 (м, 4H), 1,55-1,34 (м, 4H), 0,93-0,93 (м, 1H).	Rt=2,25 мин, m/z 513,2 [M+H] ⁺ (способ 2)
20	121		Промежуточный продукт 121А/диметиламин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,10 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1,7H, муравьиная кислота), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 6,99 (дд, J=7,3, 7,3 Гц, 1H), 6,88-6,82 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,33 (дд, J=13,3, 42,4 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,19-2,15 (м, 9H).	Rt=2,09 мин, m/z 489,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
25	122		Пример 56/диметиламин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,14 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,18 (с, 1,6H, муравьиная кислота), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 7,57 (дд, J=7,1, 7,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=7,2, 7,2 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,30 (дд, J=13,4, 36,0 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,13 (с, 6H).	Rt=2,34 мин, m/z 543,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
30	123		Промежуточный продукт 123А/диметиламин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,73 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,43 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 3,26-3,15 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,08 (с, 6H).	Rt=2,44 мин, m/z 526,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
35	122		Пример 56/диметиламин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,14 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,18 (с, 1,6H, муравьиная кислота), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 7,57 (дд, J=7,1, 7,1 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=7,2, 7,2 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,30 (дд, J=13,4, 36,0 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,13 (с, 6H).	Rt=2,34 мин, m/z 543,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
40	123		Промежуточный продукт 123А/диметиламин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,73 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,43 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 3,26-3,15 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,08 (с, 6H).	Rt=2,44 мин, m/z 526,1 [M+H] ⁺ (способ 1)
45	123		Промежуточный продукт 123А/диметиламин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,73 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,43 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 3,26-3,15 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,08 (с, 6H).	Rt=2,44 мин, m/z 526,1 [M+H] ⁺ (способ 1)

5 124	 <p>7-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-((диметиламино)метил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид</p>	Пример 60/диметиламин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMSO) δ 10,11 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,41–8,37 (м, 2H), 8,21 (с, 1,2H, муравьиная кислота), 8,04 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=2,0, 8,9 Гц, 1H), 7,71 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,10–6,99 (м, 4H), 5,69 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,19–3,10 (м, 2H), 2,86–2,66 (м, 4H), 2,46 (т, J=6,9 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,11 (с, 6H).	Rt=2,25 мин, m/z 479,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
----------	--	-----------------------	---	--

Пример 111

Стадия А

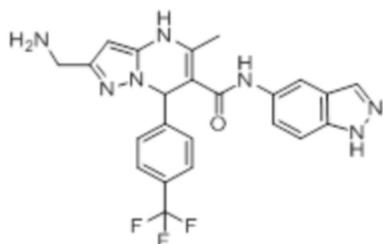


трет-Бутил-((6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)-фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)метил)карбамат (промежуточный продукт 111А)

Пример 34 (92 мг, 0,2 ммоль) растворяли в метаноле (1,5 мл), и охлаждали раствор на бане со льдом в атмосфере аргона. Добавляли ди-трет-бутилкарбонат (87 мг, 0,4 ммоль), а затем гексагидрат хлорида никеля (4,8 мг, 0,02 ммоль). Порциями добавляли боргидрид натрия (53 мг, 1,4 ммоль), а затем перемешивали смесь в процессе нагревания до к.т. После перемешивания в течение ночи, добавляли диэтилентриамин (22 мкл, 0,2 ммоль), и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Отмечалось изменение цвета с черного на сиреневый. Растворитель упаривали, а затем распределяли остаток между этилацетатом (10 мл) и нас. бикарбонатом натрия (10 мл). Органический слой разделяли, сушили (Na₂SO₄) и упаривали с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на картридже с 10 г Si, элюируя 10–100% этилацетата в циклогексане. Вос-защищенный амин получали в виде белого твердого вещества (66 мг).

LCMS (способ 3): Rt=1,06 мин, m/z 568,4 [M+H]⁺

Стадия В



2-(аминометил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 111)

Промежуточный продукт 111А (66 мг, 0,12 ммоль) растворяли в 20% TFA в DCM (3 мл). Спустя 1 ч, летучие вещества упаривали, и растворяли остаток в метаноле. Раствор наносили на 2 г картридж SCX-2, который предувлажняли метанолом. После смыва метанолом продукт элюировали 2М метанольным аммиаком. Путем упаривания получали белое твердое вещество. Продукт очищали методом хроматографии на

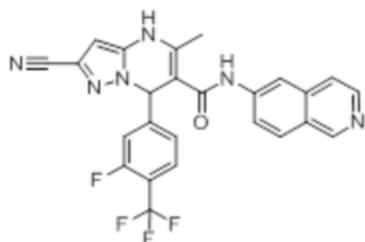
картридже с 10 г Si, элюируя 0–20% 2М метанольного аммиака в DCM, и получали в виде белого твердого вещества (36 мг).

LCMS (способ 1): Rt=2,62 мин, m/z 468,2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 12,94 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 7,99–7,96 (м, 2H), 7,68–7,63 (м, 2H), 7,44–7,31 (м, 4H), 6,54 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,20–4,20 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,21 (с, 3H).

Пример 112

Стадия А

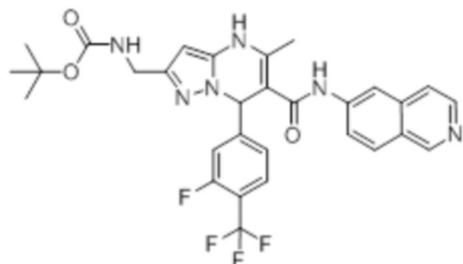


2-Циано-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (промежуточный продукт 112А)

Промежуточный продукт 112А получали способом, сходным с описанным в Примере 1, используя в качестве исходных веществ Промежуточный продукт 1А, 5-амино-1Н-пиразол-3-карбонитрил и 3-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид.

LCMS (способ 3): Rt=0,95 мин, m/z 493,5 [M+H]⁺

Стадия В

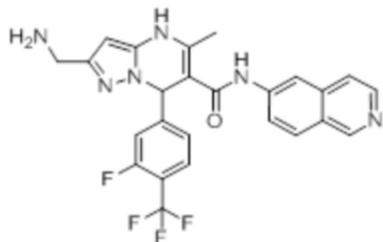


трет-Бутил-((7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метил)карбамат (промежуточный продукт 112В)

Промежуточный продукт 112В получали из промежуточного продукта 112А способом, сходным с описанным для Промежуточного продукта 111А.

LCMS (способ 3): Rt=1,05 мин, m/z 597,5 [M+H]⁺

Стадия С



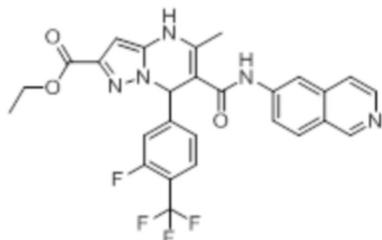
2-(аминометил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 112)

Пример 112 получали из промежуточного продукта 112В способом, сходным с использованным в Примере 111.

LCMS (способ 1): Rt=2,32 мин, m/z 497,2 [M+H]⁺
¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,02 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,75–7,66 (м, 3H), 7,22–7,15 (м, 2H), 6,55 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,39 (с, 2H).

Пример 125

Стадия А

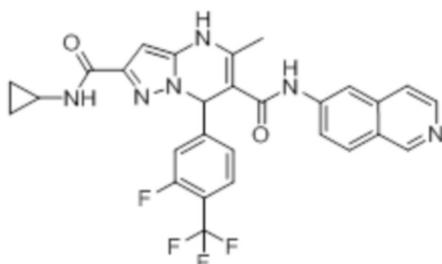


этил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (промежуточный продукт 125А)

Промежуточный продукт 125А получали в соответствии со способом, аналогичным использованному для Примера 1, используя в качестве исходных веществ промежуточный продукт 1А, 3-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид и этил-3-амино-1Н-пиразол-5-карбоксилат.

LCMS (способ 2): Rt=3,38 мин, m/z 540,3 [M+H]⁺

Стадия В



N2-циклопропил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамид (Пример 125)

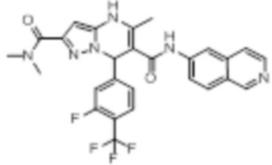
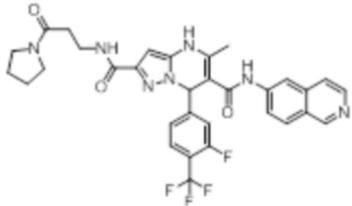
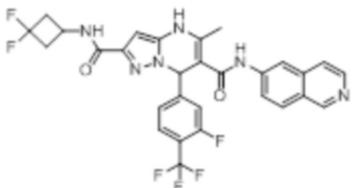
Промежуточный продукт 125А (200 мг, 0,37 ммоль), циклопропиламин (32 мг, 0,56 ммоль) и аддукт DABAL (143 мг, 0,56 ммоль) в THF (5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 8 мин. К насыщенному водному раствору тартрата калия-натрия (сегнетова соль) осторожно порциями добавляли реакционную смесь, а затем DCM. Фазы разделяли. Органические фазы упаривали с получением желтого твердого вещества, которое обрабатывали метанолом и диэтиловым эфиром. Небольшое количество непрореагировавшего твердого вещества удаляли путем фильтрования, и оставляли раствор отстаиваться при к.т. Чистый продукт получали в виде белого твердого вещества двумя партиями (48 и 47 мг).

LCMS (способ 1): Rt=3,12 мин, m/z 551,4 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,15 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,05–8,01 (м, 2H), 7,75 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,72–7,67 (м, 2H), 7,23–7,15 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 2,77–2,70 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 0,64–0,52 (м, 4H).

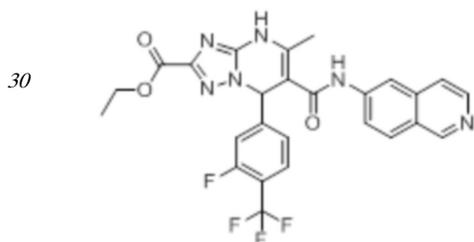
Примеры 126–128

Следующие Примеры получали из указанных исходных веществ с использованием методики, сходной с использованной для Примера 125, путем замены соответствующего амина, как представлено ниже в таблице.

Прим.	Структура	Амин	¹ H-ЯМР	LCMS
5 126	 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,N2,5-триметил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамид	диметиламин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,11 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).	Rt=3,01 мин, m/z 539,3 [M+H] ⁺ (способ 1)
10 127	 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамид	3-амино-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,14 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,91 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 3,41-3,33 (м, 4H), 3,25 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,44 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,84-1,70 (м, 4H).	Rt=3,02 мин, m/z 636,2 [M+H] ⁺ (способ 1)
15 128	 N2-(3,3-дифторциклобутил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамид	3,3-дифторциклобутан-1-амин	¹ H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,17 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,52 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,23-7,15 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 2,88-2,72 (м, 4H), 2,26 (с, 3H).	Rt=3,40 мин, m/z 601,3 [M+H] ⁺ (способ 1)

Пример 129

Стадия А



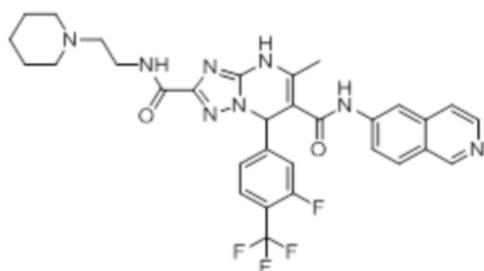
35 Этил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (промежуточный продукт 129А)

Промежуточный продукт 129А получали в соответствии со способом, аналогичным использованному для Примера 1, используя в качестве исходных веществ промежуточный продукт 1А, 3-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид и этил-5-амино-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилат.

LCMS (способ 6): Rt=0,93 мин, m/z 541,3 [M+H]⁺

Стадия В

45



5

7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-4,7-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]

10

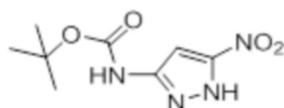
пиримидин-2,6-дикарбоксамид (Пример 129)
Пример 129 получали путем, сходным с описанным для Примера 121, используя в качестве исходных веществ промежуточный продукт 129А и 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-амин.

15

LCMS (способ 1): Rt=2,38 мин, m/z 623,4 [M+H]⁺
¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,62 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,25 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,04 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=2,0, 8,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=11,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 3,41-3,33 (м, 4H), 2,48-2,32 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 1,61-1,45 (м, 4H), 1,45-1,34 (м, 2H).

20

Пример 130
Стадия А



25

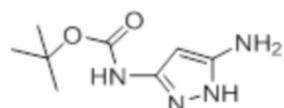
трет-Бутил-(5-нитро-1H-пиразол-3-ил)карбамат (промежуточный продукт 130А)

Перемешанную суспензию 5-нитро-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (1,2 г, 7,64 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл) обрабатывали ТЕА (4,3 мл, 30,60 ммоль), а затем дифенилфосфорилазидом (4,9 мл, 22,90 ммоль), после чего нагревали при 90°C в течение ночи. Охлажденную смесь концентрировали в условиях вакуума, и очищали неочищенный продукт на картридже с 80 г Si, элюируя 5-55% этилацетата в изогексане. Содержащие продукт фракции объединяли и упаривали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,36 г).

30

35

LCMS (способ 6): Rt=1,12 мин, m/z 227,0 [M-H]⁻
Стадия В



40

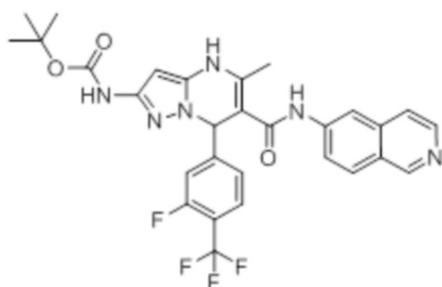
трет-Бутил-(5-амино-1H-пиразол-3-ил)карбамат (промежуточный продукт 130В)

Перемешанную смесь промежуточного продукта 130А (4,00 г, 17,50 ммоль) и 10% Pd/C (500 мг) в этаноле (денатурированный, 100 мл) помещали в атмосферу подаваемого из баллона водорода при к.т. на ночь. Смесь фильтровали через Celite[®], и упаривали фильтрат в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены (3,50 г).

45

LCMS (способ 6): Rt=0,74 мин, m/z 197,0 [M-H]⁻

Стадия С



5

трет-Бутил-(7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-(изохинолин-6-ил)карбамоил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)карбамат (промежуточный продукт 130С)

10

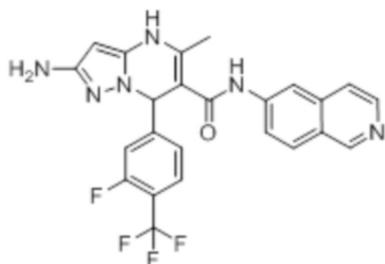
Перемешанный раствор промежуточного продукта 130В (260 мг, 1,31 ммоль), промежуточного продукта 1А (299 мг, 1,31 ммоль) и 3-фтор-4-(трифторметил)бензальдегида (252 мг, 1,31 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (3 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч. Охлажденный раствор вливали в воду (75 мл) с получением твердого вещества. Это вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили. Неочищенный продукт очищали на картридже с 40 г Si, элюируя 0–10% 2М метанольного аммиака в DCM. Соответствующие фракции объединяли и упаривали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,42 г).

15

20

LCMS (способ 6): Rt=1,11 мин, m/z 583,3 [M+H]⁺

Стадия D



25

2-Амино-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 130)

30

Смесь промежуточного продукта 130С (0,42 г, 0,72 ммоль) в DCM (10 мл) обрабатывали раствором TFA (3,0 мл, 38,9 ммоль) в DCM (10 мл), и перемешивали смесь при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь наносили на 10 г картридж SCX-2, который предувлажняли DCM. Картридж промывали метанолом, а затем элюировали продукт с использованием 2М метанольного аммиака. Неочищенный продукт очищали на картридже с 40 г Si, элюируя 0–10% 2М метанольного аммиака в DCM. Содержащие продукт фракции объединяли и упаривали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,26 г).

35

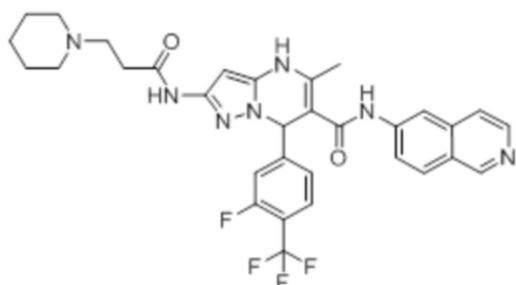
40

LCMS (способ 1): Rt=2,56 мин, m/z 483,1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 9,98 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,73–7,66 (м, 3H), 7,16 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=11,2 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 2,23 (с, 3H).

45

Пример 131



7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(3-(пиперидин-1-ил)пропанамидо)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 131)

Смесь Примера 130 (0,26 г, 0,54 ммоль), 3-пиперидин-1-илпропионовой кислоты (89 мг, 0,57 ммоль) и DIPEA (0,19 мл, 1,08 ммоль) в DCM (20 мл) при к.т. обрабатывали NATU (225 мг, 0,59 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и распределяли остаток между водой и 2-метил-THF. Органические экстракты разделяли, объединяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом MDAP (щелочные условия) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (115 мг).

LCMS (способ 1): $R_t=2,44$ мин, m/z 622,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

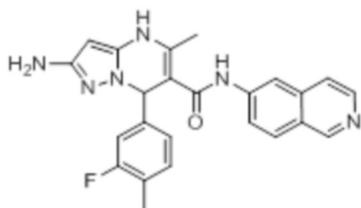
^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 10,49 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 9,85–9,85 (м, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,38 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,71–7,66 (м, 2H), 7,25–7,19 (м, 2H), 6,47 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 2,51–2,44 (м, 2H), 2,39–2,30 (м, 6H), 2,27 (с, 3H), 1,48–1,41 (м, 4H), 1,35 (д, $J=5,3$ Гц, 2H).

Пример 132 и 133

Следующие Примеры получали из Примера 130 с использованием методики, сходной с использованной в Примере 131, путем замены кислоты на указанную в таблице.

Прим.	Структура	Исходные вещества	^1H -ЯМР	LCMS
132	<p>7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(2-(пирролидин-1-ил)ацетамидо)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	2-(пирролидин-1-ил)уксусная кислота	^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 9,85 (ушир.с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,73 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,71–7,66 (м, 2H), 7,25–7,19 (м, 2H), 6,46 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,22–3,11 (м, 2H), 2,56–2,51 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 1,72–1,66 (м, 4H).	$R_t=2,37$ мин, m/z 594,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)
133	<p>7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)ацетамидо)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид</p>	2-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-уксусная кислота	^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,76–7,67 (м, 3H), 7,24–7,19 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,38–3,34 (м, 1H), 2,62–2,52 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,97 (т, $J=10,0$ Гц, 2H), 1,85–1,78 (м, 2H), 1,50–1,41 (м, 2H).	$R_t=2,35$ мин, m/z 638,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (способ 1)

Пример 134
Стадия А

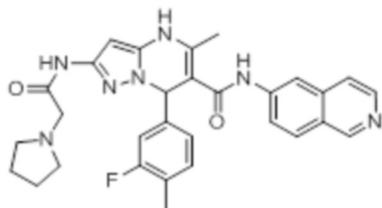


2-Амино-7-(3-фтор-4-метилфенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (промежуточный продукт 134А)

Промежуточный продукт 134А получали с использованием способа, сходного с описанным на стадии С Примера 130, путем замены 3-фтор-4-(трифторметил)бензальдегида 3-фтор-4-метилбензальдегидом.

LCMS (способ 6): Rt=1,12 мин, m/z 428,8 [M+H]⁺

Стадия В



7-(3-фтор-4-метилфенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(2-(пирролидин-1-ил)ацетидамо)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 134)

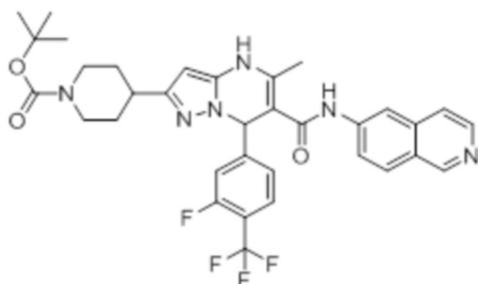
Следующий Пример получали из промежуточного продукта 134А и 2-(пирролидин-1-ил)уксусной кислоты с использованием методики, сходной с использованной в Примере 131.

LCMS (способ 1): Rt=2,10 мин, m/z 540,4 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,00 (с, 1H), 9,90 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,71-7,66 (м, 2H), 7,17 (дд, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=1,6, 7,8 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=1,5, 10,5 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 3,16 (д, J=3,2 Гц, 2H), 2,56-2,52 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,13 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,69 (дд, J=6,5, 6,5 Гц, 4H).

Пример 135

Стадия А

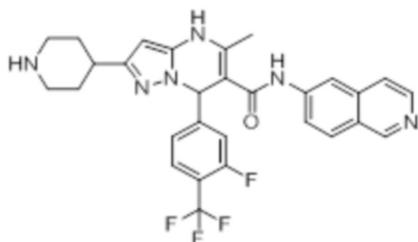


трет-Бутил-4-(7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточный продукт 135А)

Промежуточный продукт 135А получали способом, сходным с описанным в Примере 1, с использованием в качестве исходных веществ промежуточного продукта 1А, трет-бутил-4-(5-амино-1H-пирозол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата и 3-фтор-4-(трифтор-метил)бензальдегида.

LCMS (способ 6): Rt=1,12 мин, m/z 651,5 [M+H]⁺

Стадия В

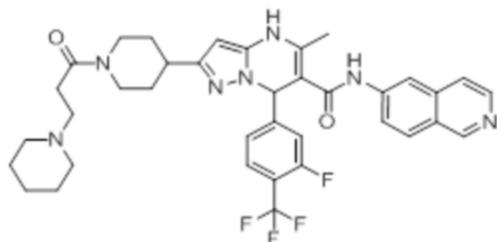


7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(пиперидин-4-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (промежуточный продукт 135B)

Промежуточный продукт 135А (1,46 г, 2,24 ммоль) растворяли в смеси DCM (16 мл) и TFA (4 мл), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Смесь наносили на 20 г картридж SCX-2, который элюировали DCM, метанолом, а затем 2М метанольным аммиаком. Значимые фракции упаривали досуха с получением желтой смолы (1,16 г).

LCMS (способ 6): $R_t=0,7$ мин, m/z 551,4 $[M+H]^+$

Стадия С



7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(1-(3-(пиперидин-1-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 135)

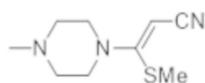
Промежуточный продукт 135B (0,25 г, 0,454 ммоль), 3-(пиперидин-1-ил)пропановую кислоту (79 мг, 0,5 ммоль), DIPEA (0,16 мл, 0,91 ммоль) и HATU (207 мг, 0,55 ммоль) растворяли в DMF (10 мл), и перемешивали раствор при к.т. в течение 16 ч. DMF упаривали, и распределяли смесь между этилацетатом (3×30 мл) и водой (25 мл). Органическую фазу разделяли и промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Путем упаривания получали неочищенный продукт, который очищали методом МДАР (щелочные условия) с получением не совсем белого твердого вещества (147 мг).

LCMS (способ 1): $R_t=2,59$ мин, m/z 690,4 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 10,06 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,75–7,67 (м, 3H), 7,17–7,09 (м, 2H), 6,61 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,35 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,88 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,05 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,71 (тдд, $J=3,7, 11,2, 11,2$ Гц, 1H), 2,62 (т, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,48–2,43 (м, 4H), 2,29 (с, 4H), 2,25 (с, 3H), 1,84–1,76 (м, 2H), 1,46 (м, 5H), 1,40–1,27 (м, 3H).

Пример 136

Стадия А

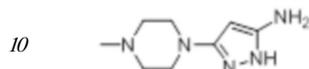


(Z)-3-(4-Метилпиперазин-1-ил)-3-(метилтио)акрилонитрил (промежуточный продукт 136A)

Раствор 2-циано-3,3-бис(метилтио)акриловой кислоты (4,5 г, 23,8 ммоль) в метаноле (30 мл) при к.т. обрабатывали 1-метилпиперазином (4,48 мл, 40,4 ммоль) и ТЕА (3,32 мл, 23,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и очищали неочищенное вещество методом хроматографии на картридже с 80 г Si, элюируя 0-10% метанола в DCM. Указанное в заголовке соединение получали в виде желтой жидкости (1,3 г).

LCMS (способ 6): Rt=0,21 мин, m/z 198,2 [M+H]⁺

Стадия В

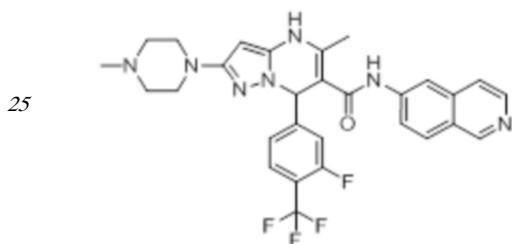


3-(4-Метилпиперазин-1-ил)-1H-пиразол-5-амин (промежуточный продукт 136В)

Промежуточный продукт 136А (1,30 г, 6,59 ммоль) растворяли в IMS (30 мл) и обрабатывали 1М гидразином в THF (22 мл, 22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Этанол упаривали, и добавляли дополнительное количество 1М гидразина в THF (30 мл, 30 ммоль). Нагревание продолжали при 85°C дополнительно в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и упаривали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали на картридже с 25 г Si, элюируя 0-10% метанола в DCM, а затем 10% 2М метанольного аммиака в DCM. Продукт получали в виде смолы (0,68 г).

LCMS (способ 6): Rt=0,15 мин, m/z 182,3 [M+H]⁺

Стадия С



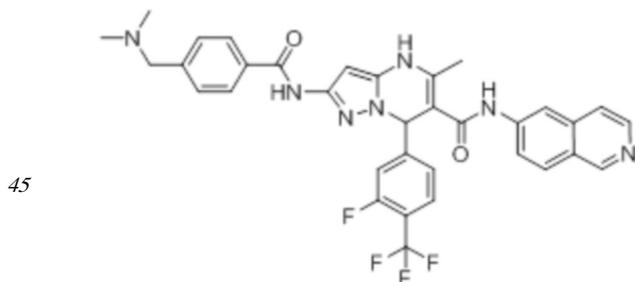
7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (Пример 136)

Пример 136 получали из промежуточных продуктов 1А и 136В и 3-фтор-4-(трифторметил)бензальдегида с использованием способа, аналогичного использованному для Примера 1.

LCMS (способ 1): Rt=2,38 мин, m/z 566,1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 10,01 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,30-8,27 (м, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 3H), 7,16-7,07 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 3,03-2,99 (м, 4H), 2,33 (т, J=4,7 Гц, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

Пример 137А и 137В



2-(4-((Диметиламино)метил)бензамидо)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-

(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид

Примеры 137А и 137В получали способом, сходным с описанным для Примера 131, путем использования в качестве исходных вещества Примера 130 и 4-((диметиламино)метил)бензойной кислоты. Рацемический продукт сразу разделяли методом SFC в соответствии с таблицей.

Разделение	Анализ	Элюируемый первым	Элюируемый вторым
MD SFC YMC Amylose-SA 40/60 IPA (0,1% DEA)/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×20 мм, 5 мкм	MD SFC YMC AmyloseC 40/60 IPA (0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 150×2,0 мм, 5 мкм	Пример 137А Rt=2,0 мин	Пример 137В Rt=2,7 мин

Пример 137А

LCMS (способ 1): Rt=2,50 мин, m/z 644,4 [M+H]⁺

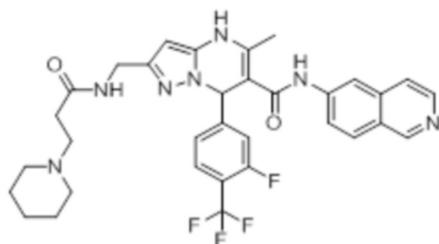
¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 10,76 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,77-7,67 (м, 3H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,27-7,22 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (с, 6H).

Пример 137В

LCMS (способ 1): Rt=2,49 мин, m/z 644,4 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 10,76 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,78-7,67 (м, 3H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,27-7,22 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,14 (с, 6H).

Примеры 138А и 138В



7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-((3-(пиперидин-1-ил)пропанамидо)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид

Смесь Примера 112 (0,45 г, 0,91 ммоль), 3-пиперидин-1-илпропионовой кислоты (157 мг, 0,99 ммоль) и DIPEA (0,32 мл, 1,81 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. обрабатывали HATU (414 мг, 1,09 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали на картридже с 40 г Si, элюируя 0-50% метанола в DCM с получением рацемического продукта (0,383 г). Рацемат сразу разделяли методом SFC с использованием условий, представленных в таблице.

Разделение	Анализ	Элюируемый первым	Элюируемый вторым
MD SFC YMC CelluloseC 25/75 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×20 мм, 5 мкм	MD SFC YMC CelluloseC 25/75 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 150×2,0 мм, 5 мкм	Пример 138А Rt=2,2 мин	Пример 138В Rt=2,9 мин

Пример 138А

LCMS (способ 1): Rt=2,39 мин, m/z 636,4 [M+H]⁺

¹H–ЯМР (400 МГц, d6–DMSO) δ 10,04 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,42–8,37 (м, 2H), 8,26 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,76–7,67 (м, 3H), 7,23–7,14 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,16–4,01 (м, 2H), 2,60–2,52 (м, 2H), 2,38–2,29 (м, 3H), 2,28–2,25 (м, 6H), 1,48–1,43 (м, 4H), 1,40–1,29 (м, 2H).

5 Пример 138В

LCMS (способ 1): Rt=2,39 мин, m/z 636,4 [M+H]⁺

¹H–ЯМР (400 МГц, d6–DMSO) δ 10,04 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,41–8,36 (м, 2H), 8,27 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,76–7,68 (м, 3H), 7,23–7,14 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,16–4,00 (м, 2H), 2,46 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,29–2,22 (м, 9H), 1,48–1,38 (м, 4H), 1,38–1,29 (м, 2H).

Следующие Примеры расщепляли из рацемата соответствующего Примера с использованием представленных ниже условий с получением чистых энантиомеров.

	Рацемат	Разделение	Анализ	Элюируемый первым	Элюируемый вторым
15	Пример 4	MD SFC YMC CelluloseC 30/70 MeOH/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC CelluloseC 30/70 MeOH/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 4А Rt=2,4 мин	Пример 4В Rt=3,7 мин
20	Пример 7	MD HPLC YMC CelluloseC 50/50 IPA/гептан 20 мл/мин 40°C 210 нм; 250×20мм внутр. диам., 5 мкм	MD HPLC YMC CelluloseC 40/60 IPA/гептан 1 мл/мин RT 210 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 7А Rt=4,3 мин	Пример 7В Rt=10,8 мин
25	Пример 23	MD SFC Lux Cellulose–4 40/60 MeOH/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×20 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC Lux Cellulose–4 55/45 MeOH/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 23А Rt=1,9 мин	Пример 23В Rt=2,7 мин
30	Пример 24	MD SFC Lux Cellulose–4 40/60 MeOH/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 245 нм; размеры колонки 250×20 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC Lux Cellulose–4 40/60 MeOH/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 245 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 24А Rt=2,4 мин	Пример 24В Rt=3,6 мин
35	Пример 25	MD SFC Lux Cellulose–4 30/70 MeOH/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×20 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC Lux Cellulose–4 30/70 MeOH/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 25А Rt=2,0 мин	Пример 25В Rt=3,0 мин
40	Пример 26	MD SFC Lux Cellulose–4 30/70 MeOH/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×20 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC Lux Cellulose–4 30/70 MeOH/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 26А Rt=2,1 мин	Пример 26В Rt=3,0 мин
45	Пример 27	MD SFC Lux Cellulose–4 30/70 MeOH/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×20 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC Lux Cellulose–4 30/70 MeOH/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 27А Rt=2,3 мин	Пример 27В Rt=3,5 мин

5	Пример 32	MD SFC YMC CelluloseC 30/70 MeOH/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 245 нм; размеры колонки 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC CelluloseC 30/70 MeOH/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 245 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 32А Rt=1,4 мин	Пример 32В Rt=3,5 мин
10	Пример 40	MD SFC Lux Cellulose-4 30/70 MeOH/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC Lux Cellulose-4 30/70 MeOH/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 40А Rt=2,1 мин	Пример 40В Rt=3,7 мин
15	Пример 43	MD SFC Lux Cellulose-4 30/70 MeOH(0,1% DEA)/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 245 нм; размеры колонки 250×20 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC Lux Cellulose-4 30/70 MeOH(0,1% DEA)/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 245 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 43А Rt=2,1	Пример 43В Rt=3,7
20	Пример 60	MD SFC Lux Cellulose-4 40/60 MeOH/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC Lux Cellulose-4 40/60 MeOH/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 60А Rt=2,2 мин	Пример 60В Rt=4,2 мин
25	Пример 61	MD SFC Lux Cellulose-4 40/60 MeOH/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×20 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC Lux Cellulose-4 40/60 MeOH/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 61А Rt=2,3 мин	Пример 61В Rt=4,0 мин
30	Пример 62	MD SFC Lux Cellulose-4 40/60 MeOH/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; column dimensions 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC Lux Cellulose-4 40/60 MeOH/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 62А Rt=2,0 мин	Пример 62В Rt=3,4 мин
35	Пример 65	MD SFC YMC AmyloseC 30/70 IPA/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC AmyloseC 30/70 IPA/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 65А Rt=2,4 мин	Пример 65В Rt=4,6 мин
40	Пример 69	MD SFC YMC AmyloseC 35/65 IPA/CO ₂ 90 мл/мин 40°C 245 нм; размеры колонки 250×20 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC AmyloseC 35/65 IPA/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 245 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 69А Rt=2,4 мин	Пример 69В Rt=4,6 мин
45	Пример 71	MD SFC YMC Cellulose-SC 30/70 MeOH/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×20 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC Cellulose-SC 30/70 MeOH/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 71А Rt=2,4 мин	Пример 71В Rt=3,2 мин
	Пример 77	MD SFC YMC CelluloseC 55/45 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ 70мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×20 мм, 5 мкм	MD SFC YMC CelluloseC 55/45 IPA (0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 150×2,0 мм, 5 мкм	Пример 77А Rt=0,9 мин	Пример 77В Rt=1,3 мин
	Пример 78	MD SFC YMC Cellulose-SC 50/50 IPA(0,1% DEA)/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MC SFC YMC CelluloseC 35/65 IPA (0,1% DEA)/CO ₂ , 0,95 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 150×2,0 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 78А Rt=1,3 мин	Пример 78В Rt=2,0 мин

5	Пример 94	MD SFC YMC AmyloseC 25/75 IPA/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×20 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC AmyloseC 25/75 IPA/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 94A Rt=2,2 мин	Пример 94B Rt=3,7 мин
10	Пример 96	MD SFC YMC AmyloseC 30/70 IPA/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC AmyloseC 30/70 IPA/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 96A Rt=1,8 мин	Пример 96B Rt=3,5 мин
15	Пример 97	MD SFC YMC AmyloseC 30/70 IPA(0,1% DEA)/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC AmyloseC 30/70 IPA(0,1% DEA)/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 97A Rt=3,0 мин	Пример 97B Rt=4,7 мин
20	Пример 104 Разделение 1	MD SFC YMC Cellulose-SC 35/65 MeOH(0,1% DEA)/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC Cellulose-SC 35/65 MeOH(0,1% DEA)/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 104A Rt=3,6 мин	Rt=4,5 мин, (требуется дополнительная очистка)
25	Пример 104 Разделение 2	MD SFC YMC Cellulose-SC 35/65 MeOH(0,5% DEA)/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC Cellulose-SC 35/65 MeOH(0,5% DEA)/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм		Пример 104B Rt=3,3 мин
30	Пример 110	MD SFC YMC AmyloseC 30/70 IPA(0,1% DEA)/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм внутр. диам., 5 мкм	MD SFC YMC Cellulose-SC 35/65 MeOH(0,1% DEA)/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 150×2,0 мм внутр. диам., 5 мкм	Пример 110A Rt=2,6 мин	Пример 110B Rt=3,8 мин
35	Пример 121	MD SFC YMC AmyloseC 20/80 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ 100 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм, 5 мкм	MD SFC YMC AmyloseC 20/80 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 150×2,0 мм, 5 мкм	Пример 121A Rt=3,4 мин	Пример 121B Rt=4,8 мин Не был выделен
40	Пример 122	MD SFC YMC AmyloseC 20/80 EtOH (0,1% DEA)/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм, 5 мкм	MD SFC YMC AmyloseC 20/80 EtOH (0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 150×2,0 мм, 5 мкм	Пример 122A Rt=2,4 мин	Пример 122B Rt=3,4 мин
45	Пример 124	MD SFC YMC AmyloseC 30/70 IPA (0,1% DEA)/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 230 нм; размеры колонки 250×10 мм, 5 мкм	MD SFC YMC AmyloseC 30/70 IPA (0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 150×2,0 мм, 5 мкм	Пример 124A Rt= мин	Пример 124B Rt= мин
50	Пример 129	MD SFC YMC CelluloseC 40/60 IPA (0,1% DEA)/CO ₂ 90 мл/мин 40°C 245 нм; размеры колонки 250×20 мм, 5 мкм	MD SFC YMC CelluloseC 40/60 IPA (0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C 245 нм; размеры колонки 150×2,0 мм, 5 мкм	Пример 129A Rt=1,5 мин	Пример 129B Rt=2,3 мин
55	Пример 130	MD SFC YMC AmyloseC 35/65 EtOH/ACN(0,1% DEA)/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм, 5 мкм	MD SFC YMC AmyloseC 35/65 EtOH (0,1% DEA)/CO ₂ 5 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×4,6 мм, 5 мкм	Пример 130A Rt=2,2 мин	Пример 130B Rt=4,1 мин

5	Пример 131	MD SFC YMC Cellulose-SC 50/50 (80/20/0,1% MeOH/DCM/ DEA)/CO ₂ 70 мл/мин 40°C 245 нм; размеры колонки 250×20 мм, 5 мкм	MD SFC YMC Cellulose-SC 50/50 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C 245 нм; размеры колонки 150×2,0 мм, 5 мкм	Пример 131A Rt=1,3 мин	Пример 131B Rt=2,1 мин
	Пример 132	MD SFC YMC Cellulose-SC 40/60 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм, 5 мкм	MD SFC YMC Cellulose-SC 40/60 MeOH (0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 150×2,0 мм, 5 мкм	Пример 132A Rt=1,3 мин	Пример 132B Rt=2,6 мин
10	Пример 135	MD SFC YMC AmyloseC 40/60 IPA (0,1% DEA)/CO ₂ 15 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 250×10 мм, 5 мкм	MD SFC YMC AmyloseC 40/60 IPA (0,1% DEA)/CO ₂ 0,95 мл/мин 40°C 240 нм; размеры колонки 150×2,0 мм, 5 мкм	Пример 135A Rt=1,2 мин	Пример 135B Rt=3,2 мин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ СОГЛАСНО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Описание метода анализа ингибирующей активности *in vitro*

Эффективность ингибирования активности Rho-киназы соединениями согласно настоящему изобретению может быть определена методом анализа в объеме 10 мкл, содержащих 40 mM Tris pH 7,5, 20 mM MgCl₂ 0,1 мг/мл BSA, 50 мкМ DTT и 2,5 мкМ пептидного субстрата (Myelin Basic Protein), с использованием набора ADP-Glo (Promega). Соединения растворяли в DMSO так, чтобы конечная концентрация DMSO в методе анализа составляла 1%. Все реакции/инкубирования осуществляли при температуре 25°C. Соединение (2 мкл) и либо Rho-киназу 1, либо Rho-киназу 2 (4 мкл), смешивали и инкубировали в течение 30 минут. Реакции инициировали добавлением АТФ (4 мкл) так, чтобы конечная концентрация АТФ в методе анализа составляла 10 мкМ. После 1 часа инкубирования добавляли 10 мкл реагента ADP-Glo, и после дополнительного инкубирования в течение 45 минут добавляли 20 мкл буфера для определения киназы, и дополнительно инкубировали смесь в течение 30 минут. Люминесцентный сигнал измеряли на люминометре. Контроли состояли из аналитических лунок, которые не содержали соединения, со значением фона, определенным в аналитических лунках без добавления фермента. Соединения тестировали в дозозависимом формате, и рассчитывали ингибирование киназной активности для каждой концентрации соединения. При определении IC₅₀ (концентрации соединения, необходимой для ингибирования ферментативной активности на 50%) данные использовали для построения кривой ингибирования (в %) относительно Log₁₀ концентрации соединения, с использованием сигмоидальной функции с переменным наклоном и фиксированием максимума при 100% и минимума при 0%. Для определения значений Ki использовали уравнение Ченга-Пруссоффа ($K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$).

Соединения по настоящему изобретению продемонстрировали значения Ki менее 5 мкМ, и для большинства соединений согласно настоящему изобретению значение Ki составляло даже менее 500 нМ.

Результаты для конкретных соединений представлены ниже в Таблице 1 и выражены в виде диапазона активности.

Таблица 1

Пример №	ROCK1	ROCK2
1	+++	+++
2	+++	+++

	3	+++	+++
	5	+++	+++
	6	++	++
	8	+++	+++
5	9	+++	+++
	10	+++	+++
	11	++	++
	12	+	+
	13	++	++
	14	++	+++
10	15	+	+
	16	+++	+++
	17	+	+
	18	+++	+++
	19	++	++
	20	+++	+++
15	21	++	++
	22	+++	+++
	28	+++	+++
	29	+++	+++
	30	+++	+++
	31	+++	+++
20	33	+	+
	34	+++	+++
	35	+++	+++
	36	+++	+++
	37	+++	+++
	38	+++	+++
25	39	+++	+++
	41	+	++
	42	+++	+++
	44	++	++
	45	+	+
	46	+++	+++
30	47	+++	+++
	48	++	++
	49	++	+++
	50	++	+++
	51	+++	+++
	52	+++	+++
35	53	+++	+++
	54	++	+++
	55	+++	+++
	56	+++	+++
	57	+++	+++
	58	+++	+++
40	59	+++	+++
	63	+++	+++
	64	+++	+++
	66	+++	+++
	67	+++	+++
45	68	+++	+++
	70	+++	+++
	72A	+++	+++
	72B	+++	+++
	72C	++	++
	72D	++	++

	73	+++	+++
	74	+++	+++
	75	+++	+++
	76	+++	+++
5	77	+++	+++
	79	+++	+++
	80	+++	+++
	81	+++	+++
	82	+++	+++
	83	+++	+++
10	84	+++	+++
	85	+++	+++
	86	+++	+++
	87	+++	+++
	88	+++	+++
	89	+++	+++
15	90	+++	+++
	91	+	+
	92	+	+
	93	+++	+++
	95	+++	+++
	98	+++	+++
20	99	+++	+++
	100	+++	+++
	101	+++	+++
	102	+++	+++
	103	+++	+++
	105	+++	+++
25	106	+++	+++
	107	+++	+++
	108	+++	+++
	109	+++	+++
	111	+++	+++
	112	+++	+++
30	113	+++	+++
	114	+++	+++
	115	+++	+++
	116	+++	+++
	117	+++	+++
	118	+++	+++
35	119	+++	+++
	120	+++	+++
	121	+++	+++
	122	+++	+++
	123	+++	+++
	124	+++	+++
40	125	+++	+++
	126	+++	+++
	127	+++	+++
	128	+++	+++
	129	+++	+++
45	130	+++	+++
	131	+++	+++
	132	+++	+++
	133	+++	+++
	134	+++	+++
	135	+++	+++

	136	+++	+++
	137A	+	+
	137B	+++	+++
	138A	+++	+++
5	138B	+	+
	4A	+	+
	4B	+++	+++
	7A	+++	+++
	7B	+++	+++
	23A	+++	+++
10	23B	++	++
	24A	+++	+++
	24B	++	++
	25A	+++	+++
	25B	++	++
	26A	+++	+++
15	26B	++	++
	27A	+++	+++
	27B	++	++
	32A	+	+
	32B	+++	+++
	40A	+++	+++
20	40B	++	++
	43A	+	++
	43B	+++	+++
	60A	+++	+++
	60B	++	++
	61A	+++	+++
25	61B	++	++
	62A	+++	+++
	62B	++	++
	65A	+++	+++
	65B	+++	+++
	69A	++	++
30	69B	+++	+++
	71A	+++	+++
	71B	+	+
	77A	+	+
	77B	+++	+++
	78A	++	+++
35	78B	+++	+++
	94A	++	++
	94B	+++	+++
	96A	++	++
	96B	+++	+++
	97A	++	++
40	97B	+++	+++
	104A	+++	+++
	104B	++	+++
	110A	++	++
	110B	+++	+++
45	121B	+++	+++
	122A	+	+
	122B	+++	+++
	124A	+	+
	124B	+++	+++
	129A	+++	+++

	129B	+++	+++
	130A	+	+
	130B	+++	+++
	131A	+++	+++
5	131B	+++	+++
	132A	+++	+++
	132B	+	+
	135A	+	+
	135B	+++	+++

где соединения разделены на основе их потенциальной ингибирующей активности в отношении изоформ ROCK1 и ROCK2 в соответствии со следующим критерием классификации:

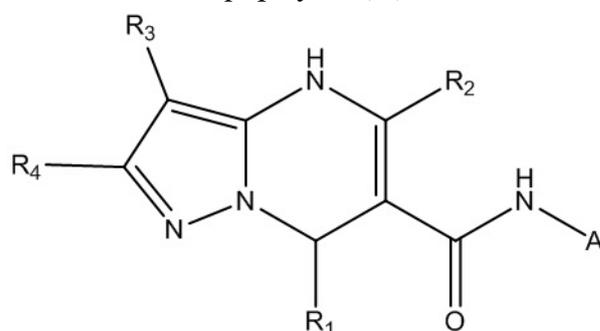
+++ : $K_i < 50$ нМ

++ : K_i в диапазоне 50–500 нМ

+ : $K_i > 500$ нМ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (Ia)



(Ia)

где R_3 и R_4 независимо выбирают из группы, состоящей из

-H,

CN,

галогена,

-NR₅R₆,

(C₁-C₆)алкила,

(C₁-C₆)галогеналкила,

(C₁-C₆)гидроксиалкила,

(C₁-C₆)аминоалкила,

гидроксикарбонила,

(C₁-C₆)алкилтио,

(C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкила,

(C₁-C₆)алкоксикарбонила,

(C₁-C₆)аминоалкилкарбонила,

карбамоила, где карбамоил относится к аминокарбонильным группам -C(O)NR₅R₆,

арила и (C₃-C₆)гетероциклоалкила;

где любой из упомянутых арила и (C₃-C₆)гетероциклоалкила в свою очередь

необязательно и независимо замещен одной или несколькими группами, выбранными из

(C₁-C₆)алкоксила,

(C₁-C₆)аминоалкилкарбонила;

5 R₅ и R₆ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из

H,

(C₁-C₆)алкила,

(C₁-C₆)аминоалкила,

10 (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкила,

(C₃-C₆)гетероциклоалкил-(C₁-C₆)алкила,

(C₃-C₆)гетероциклоалкилоксилалканоила,

(C₃-C₆)гетероциклоалкила;

15 где (C₃-C₆)гетероциклоалкил в свою очередь обязательно замещен (C₁-C₆)алкилом;

или

R₅ и R₆ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, формируют 4-6-членный гетероциклический радикал, где по меньшей мере один дополнительный кольцевой атом углерода в упомянутом гетероциклическом радикале может быть заменен по
20 меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из N, S или O; причем упомянутый гетероциклический радикал может быть дополнительно обязательно замещен группой, выбранной из

-оксо,

-NR₅R₆,

25 (C₁-C₆)алкила,

(C₁-C₆)аминоалкила,

(C₁-C₆)алкоксила,

30 (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкила,

алканоила;

R₁ выбирают из группы, состоящей из

(C₁-C₆)алкила,

(C₃-C₁₀)циклоалкила,

35 арил(C₁-C₆)алкила,

арила,

причем каждый из циклоалкила и арила в свою очередь обязательно и независимо замещен одной или несколькими группами, выбранными из

40 галогена,

-ОН,

(C₁-C₆)алкила,

(C₁-C₆)галогеналкила,

(C₁-C₆)алкоксила,

45 арилоксила,

арила;

R₂ выбирают из

(C₁-C₆)алкила,

(C₃-C₁₀)циклоалкила,
(C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкила;

А представляет собой бициклический гетероарил, выбранный из 1Н-индазол-5-ила, 6-фтор-1Н-индазол-5-ила, изохинолин-6-ила, тиено[2,3-с]пиридин-2-ила, тиено[3,2-с] пиридин-2-ила, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ила, 1,6-нафтиридин-2-ила, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из

галогена,
(C₁-C₆)алкила,

в виде отдельного энантиомера, диастереоизомера или их смеси в любой пропорции, или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п. 1, где А представляет собой изохинолин-6-ил, 4-метилизохинолин-6-ил или 1Н-индазол-5-ил,

R₃ в каждом случае независимо представляет собой Н или выбирают из группы,

состоящей из

-CN,

галогена, который представляет собой бром, хлор, фтор, йод,

(C₁-C₆)алкоксикарбонила, который представляет собой этоксикарбонил,

карбамоила, который представляет собой аминокарбонил, N-(2-(диметиламино)этил)

аминокарбонил, 4-метилпиперазин-1-карбонил; и

R₄ в каждом случае независимо выбирают из группы, состоящей из

-H,

-NR₅R₆, который представляет собой amino, 4-метилпиперазин-1-ил, 3-(пиперидин-

1-ил)пропанамидо, 2-(пирролидин-1-ил)ацетамидо, ((1-метилпиперидин-4-ил)окси)ацетамидо;

-CN,

галогена, который представляет собой бром, хлор, фтор или йод,

(C₁-C₆)алкила, который представляет собой метил, этил, пропил или изопропил,

(C₁-C₆)галогеналкила, который представляет собой трифторметил,

(C₁-C₆)гидроксиалкила, который представляет собой гидроксиметил,

(C₁-C₆)аминоалкила, который представляет собой аминометил, диметиламинометил,

2-(N,N-диметиламино)этил, N-метил-N-(2-метоксиэтил)-2-аминоэтил, 2-(N-метил-N-((1-

метилпиперидин-4-ил)метил)амино)этил, 3-метоксиазетидинилэтил, 3-(N,N-

диметиламинометил)азетидинилэтил, 3-(метоксиметил)-азетидинилэтил, N-

пирролидинилэтил, N-пиперидинилэтил, 4-метоксипиперидинилэтил, 4-(пирролидин-1-

ил)пиперидинилэтил, 4-метилпиперазин-N-илэтил, (1-ацетилпиперазин-4-ил)-этил,

морфолин-N-илэтил, (тиоморфолин-1,1-диоксид)-4-илэтил, (8-метил-2,8-диазаспиро[4,5]

декан-2-ил)этил-(3-(пиперидин-1-ил)пропанамидо)метил,

гидроксикарбонила,

(C₁-C₆)алкилтио, который представляет собой метилтио, (C₁-C₆)алкокси-

(C₁-C₆)алкила, который представляет собой метоксиметил,

(C₁-C₆)алкоксикарбонила, который представляет собой этоксикарбонил,

карбамоила, который представляет собой аминокарбонил, N,N-

диметиламинокарбонил, (3,3-дифторциклобутил)аминокарбонил, пиперазин-1-карбонил,

морфолин-N-карбонил, морфолин-N-карбонил и N-(2-(диметиламино)этил)

аминокарбонил, N-(2-(диметиламино)этил)-N-метиламинокарбонил, N-(3-(диметиламино)

- пропил)-N-метиламинокарбонил, 4-метилпиперазин-1-карбонил, 4-(диметиламино) пиперидин-1-карбонил, N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)аминокарбонил, (2-морфолиноэтил)аминокарбонил, N-метил-N-(2-морфолиноэтил)аминокарбонил, N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)аминокарбонил, N-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)аминокарбонил, N-(1-метилпиперидин-4-ил-метил)аминокарбонил, N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)аминокарбонил, N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)аминокарбонил, 5-метилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил, N-циклопропиламинокарбонил, 2-(пиперидин-1-ил)этиламинокарбонил;
- арила, который представляет собой *пара*-метоксифенил, *мета*-метоксифенил, *орто*-метоксифенил;
- (C₃-C₆)гетероциклоалкила, который представляет собой оксетан-3-ил, (2-(пиперидин-1-ил)этилкарбонил)пиперидин-4-ил;
- R₁ выбирают из группы, состоящей из
- (C₁-C₆)алкила, который представляет собой изопентанил,
- (C₃-C₁₀)циклоалкила, который представляет собой циклогексанил, 4-(трифторметил)циклогексил, адамантанил;
- арил(C₁-C₆)алкила, который представляет собой фенилэтил;
- арила, который представляет собой *пара*-метилфенил, 4-(трет-бутил)фенил, 4-(гидрокси)фенил, *пара*-фторфенил, *пара*-хлорфенил, *пара*-бромфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 4-хлор-3-фторфенил, 3-фтор-4-гидроксифенил, 4-(трифторметил)фенил, 3-фтор-4-(трифторметил)фенил, 2,3-дифтор-4-(трифторметил)фенил, 4-хлор-3-(трифторметил)фенил, 3-метоксифенил, 2,3-дигидро-1H-инден-2-ил, 3-феноксифенил, 2,3-дифтор-4-метилфенил, 3-фтор-4-метилфенил, 4-(дифторметил)-3-фторфенил;
- R₂ представляет собой (C₁-C₆)алкил, который представляет собой метил, (C₃-C₁₀)циклоалкил, который представляет собой циклопропил, (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкил, который представляет собой метоксиметил;
- в виде отдельного энантиомера, диастереоизомера или их смеси в любой пропорции, или его фармацевтически приемлемые соли.
3. Соединение, выбранное из:
- этил-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
- этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
- этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(*пара*-толил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
- этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
- этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(6-хлорпиперидин-3-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
- этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(3-метоксифенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
- этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-хлор-2-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
- этил-7-(бензо[d]тиазол-2-ил)-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
- этил-7-(4-гидроксифенил)-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-

- дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
 этил-7-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
 этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,7-
 5 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
 этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
 этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-изобутил-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-
 а]пиримидин-2-карбоксилата;
 10 этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-циклогексил-5-метил-4,7-дигидропиразоло
 [1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
 этил-6-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-7-илкарбамоил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)
 фенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
 этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-3-циано-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-
 15 4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
 этил-6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло
 [1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата;
 3-циано-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]
 пиримидин-6-карбоксамид;
 20 7-(4-фторфенил)-N6-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-
 3,6-дикарбоксамид;
 7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-5-метил-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид;
 7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(2-метоксифенил)-5-метил-4,7-
 25 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид;
 3-бром-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]
 пиримидин-6-карбоксамид;
 7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2,5-диметил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]
 пиримидин-6-карбоксамид;
 30 2-(трет-бутил)-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло
 [1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид;
 2-бром-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]
 пиримидин-6-карбоксамид;
 2-циано-7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]
 35 пиримидин-6-карбоксамид;
 7-(6-хлорпиримидин-3-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(трифторметил)-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид;
 N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид;
 40 2-циано-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло
 [1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид;
 N-(1H-индазол-5-ил)-2-(метоксиметил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-(метоксиметил)-5-метил-
 45 4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид;
 2-(2-(диметиламино)этил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-
 5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид;
 7-(1H-индол-6-ил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-(метоксиметил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло

[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(6-хлорпиримидин-3-ил)-N-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(трифторметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

этил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-6-(тиено[3,2-с]пиримидин-2-илкарбамоил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;

этил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-6-(тиено[2,3-с]пиримидин-2-илкарбамоил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;

2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(1-метил-1H-индол-4-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(бензо[b]тиофен-6-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(2-фенилоксазол-5-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(3-феноксифенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(3-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(2-фенилтиазол-5-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-фенэтил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(4-(трет-бутил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(4-бром-3-фторфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(2,3-дифтор-4-(трифторметил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(4-хлор-3-фторфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(3-фтор-4-метилфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(2-фтор-4-метилфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(4-бромфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(4-хлорфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

2-(гидроксиметил)-7-(1H-индол-6-ил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-

- дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-
 5 4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(*пара*-толил)-4,7-дигидропиразоло
 [1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 2-(гидроксиметил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(*пара*-толил)-4,7-дигидропиразоло
 [1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 10 7-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 2-(гидроксиметил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-
 15 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(4-фторфенил)-2-(гидроксиметил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло
 [1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-
 метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 20 6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты;
 6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-5-метил-7-(*пара*-толил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]
 пиримидин-2-карбоновой кислоты;
 6-((1H-индазол-5-ил)карбамоил)-7-(4-фторфенил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-
 25 а]пиримидин-2-карбоновой кислоты;
 N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-7-(4-(трифторметил)
 фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(2-(пиперидин-
 1-ил)этил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 30 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-N2-(2-
 (пиперидин-1-ил)этил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 N2-(2-(диметиламино)этил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-
 ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 N2-(2-(диметиламино)этил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-
 35 ил)-N2,5-диметил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(2-(4-
 метилпиперазин-1-ил)этил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(2-
 морфолиноэтил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 40 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-N2-(2-
 морфолиноэтил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-((1-
 метилпиперидин-4-ил)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-N2-((1-
 45 метилпиперидин-4-ил)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(5-
 метилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]
 пиримидин-6-карбоксамида;

- 2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-N2-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
- 5 N2-(3-(диметиламино)пропил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,5-диметил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(морфолин-4-карбонил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
- 10 7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 N3-(2-(диметиламино)этил)-7-(4-фторфенил)-N6-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3,6-дикарбоксамида;
- 15 7-(4-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(пиперазин-1-карбонил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 2-((диметиламино)метил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
- 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(морфолинометил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
- 20 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(пиперидин-1-илметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
- 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
- 25 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-((4-метоксипиперидин-1-ил)метил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
- 30 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-2-((3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)метил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
- 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-((8-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-2-ил)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
- 35 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-((метил((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
- 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-((4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
- 40 2-((3-((диметиламино)метил)азетидин-1-ил)метил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-2-(морфолинометил)-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
- 2-((1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
- 45 2-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 2-((диметиламино)метил)-7-(3-фтор-4-метилфенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-

- дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 2-(аминометил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 2-(аминометил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-
 5 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 10 этил-6-((1,6-нафтиридин-2-ил)карбамоил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-
 4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
 этил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-6-((4-метилизохинолин-6-ил)
 карбамоил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
 этил-7-(4-(дифторметил)-3-фторфенил)-6-(изохинолин-6-илкарбамоил)-5-метил-4,7-
 15 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(оксетан-3-ил)-
 4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(метилтио)-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 20 5-циклопропил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-
 6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-(гидроксиметил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-
 (метоксиметил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 2-((диметиламино)метил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-7-(4-(трифторметил)
 25 циклогексил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(2,3-дифтор-4-метилфенил)-2-((диметиламино)метил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-
 4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(2,3-дифтор-4-(трифторметил)фенил)-2-((диметиламино)метил)-N-(изохинолин-6-
 ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 30 2-((диметиламино)метил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-N-(1,6-
 нафтиридин-2-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-((диметиламино)метил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-
 4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 N2-циклопропил-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-
 35 4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-N2,N2,5-триметил-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-ил)-5-метил-N2-(3-оксо-3-
 (пирролидин-1-ил)пропил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 40 N2-(3,3-дифторциклобутил)-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N6-(изохинолин-6-
 ил)-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2,6-дикарбоксамида;
 2-амино-7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-4,7-
 дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(3-(пиперидин-1-
 45 ил)пропанамидо)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(2-(пирролидин-
 1-ил)ацетамидо)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;
 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(2-((1-

метилпиперидин-4-ил)окси)ацетамидо)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(3-фтор-4-метилфенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(2-(пирролидин-1-ил)ацетамидо)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

5 7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(1-(3-(пиперидин-1-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

7-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-N-(изохинолин-6-ил)-5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамида;

10 в виде отдельного энантиомера, диастереоизомера или их смеси в любой пропорции, и его фармацевтически приемлемые соли.

4. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении изоформ ROCK-I и ROCK-II суперспиральной Rho-ассоциированной протеинкиназы (ROCK), содержащая соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемую соль, где соединение или соль присутствуют в 15 эффективном количестве, в смеси с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями.

5. Соединение по любому из пп. 1-3 для применения в качестве лекарственного средства.

6. Соединение по любому из пп. 1-3 для применения при профилактике и/или лечении 20 легочного заболевания, выбранного из группы, состоящей из астмы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), идиопатического легочного фиброза (IPF), легочной гипертензии (PH) и, в особенности, легочной артериальной гипертензии (PAH).

7. Фармацевтическая композиция по п. 4, подходящая для введения посредством ингаляции, такая как ингаляционные порошки, содержащие пропеллент дозированные 25 аэрозоли или ингаляционные составы без пропеллента.

30

35

40

45