



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2350071 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.06.10
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.01.08
(86)	Europeisk søknadsnr	09740245.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.10.21
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.03
(30)	Prioritet	2008.10.22, US, 107616 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, US-USA
(72)	Oppfinner	HAAS, Julia, c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, US-USA ANDREWS, Steven, W., c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, US-USA JIANG, Yutong, c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, US-USA ZHANG, Gan, c/o Array BioPharma Inc.3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, US-USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	SUBSTITUERTE PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINFORBINDELSER SOM TRK-KINASEINHIBITORER
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2006/087538 WO-A1-2006/115452

SUBSTITUERTE PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINFORBINDELSER SOM TRK-KINASEINHIBITORER

5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører hittil ukjente forbindelser, farmasøytiske sammensetninger omfattende forbindelsene, en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene og anvendelse av forbindelsene i terapi. Den vedrører nærmere bestemt visse substituerte pyrazolo[1,5-a]pyrimidinforbindelser som viser inhibering av proteintyrosinkinase i Trk-familien, og som er nyttige i behandlingen av smerte, inflammasjon, cancer og visse infeksjose sykdommer.

10

De nåværende behandlingsregimene for smertetilstander benytter flere klasser av forbindelser. Opioidene (slik som morfin) har flere ulemper, inkludert emetiske, forstoppelsesrelaterte og negative respiratoriske effekter samt potensial for avhengighetslidelser. Ikke-steroid antiinflammatoriske analgesika (NSAID-er, slik som COX-1- eller COX-2-typer) har også ulemper, inkludert 15 utilstrekkelig effekt i behandlingen av alvorlig smerte. COX-1-inhibitorer kan i tillegg forårsake sår i slimhinnene. Det er følgelig et vedvarende behov for nye og mer effektive behandlinger for lindring av smerte, spesielt kronisk smerte.

20

Trk-er er reseptortyrosinkinasene med høy affinitet som aktiveres av en gruppe av løselige vekstfaktorer kalt nevrotrofiner (NT). Trk-reseptorfamilien har tre elementer – TrkA, TrkB og TrkC. Blant nevrotrofinene finnes (i) nervevekstfaktor (NGF) som aktiverer TrkA, (ii) hjerneavledet nevrotrofisk faktor (BDNF) og NT-4/5 som aktiverer TrkB, og (iii) NT3 som aktiverer TrkC. Trk-er er mye uttrykt i 25 nevronale vev og implisert i opprettholdelsen, signaleringen og overlevelsen av nevronale celler (Patapoutian, A. et al., Current Opinion in Neurobiology, 2001, 11, 272–280).

25

Inhibitorer av Trk/nevrotrofin-reaksjonsveien er vist å være effektive i en rekke 30 prekliniske dyremodeller for smerte. Antagonistiske NGF- og TrkA-antistoffer (f.eks. RN-624) er vist å være effektive i dyremodeller for inflammatorisk og nevropatisk smerte og i humane kliniske utprøvinger (Woolf, C.J. et al. (1994) Neuroscience 62, 327–331; Zahn, P.K. et al. (2004) J. Pain 5, 157–163; McMahon, S. B. et al., (1995) Nat. Med. 1, 774–780; Ma, Q. P. and Woolf, C. J. (1997) Neuroreport 8, 807–810; Shelton, D. L. et al. (2005) Pain 116, 8–16; 35 Delafoy, L. et al. (2003) Pain 105, 489–497; Lamb, K. et al. (2003) Neurogastroenterol. Motil. 15, 355–361; Jaggar, S. I. et al. (1999) Br. J.

35

Anaesth. 83, 442–448). Ny litteratur indikerer i tillegg at BDNF-nivåer og TrkB-signalerings økes i den dorsale rotganglionen etter inflammasjon (Cho, L. et al. Brain Research 1997, 749, 358), og flere studier har vist at antistoffer som reduserer signaler gjennom BDNF/TrkB-reaksjonsveien, inhiberer nevroneal hypersensibilisering og assosiert smerte (Chang-Qi, L et al. Molecular Pain 2008, 4:27).

Det er i tillegg vist at tumorceller og tumorinvaderende makrofager direkte stimulerer TrkA lokalisert på perifere smertefibere. Ved anvendelse av forskjellige tumormodeller hos både mus og rotter ble det vist at nøytralisering av NGF med et monoklonalt antistoff inhiberer cancerbeslektet smerte i en lignende eller høyere grad enn den høyest tolererte morfindosen. Aktivisering av BDNF/TrkB-reaksjonsveien er i tillegg implisert i en rekke studier som modulator av forskjellige typer av smerte, inkludert inflammatorisk smerte (Matayoshi, S., J. Physiol. 2005, 569:685–95), nevropatisk smerte (Thompson, S.W., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96:7714–18) og kirurgisk smerte (Li, C.-Q. et al., Molecular Pain, 2008, 4(28), 1–11). Siden TrkA- og TrkB-kinaser kan fungere som mediator av NGF-drevne biologiske responser, kan inhibitorer av TrkA og/eller andre Trk-kinaser tilveiebringe en effektiv behandling for kroniske smertetilstander.

Ny litteratur har også vist at overekspresjon, aktivisering, amplifikasjon og/eller mutasjon av Trk-er er assosiert med mange cancere, inkludert nevroblastom (Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203–216), eggstokk cancer (Davidson. B., et al., Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248–2259), bryst cancer (Kruettgen et al, Brain Pathology 2006, 16: 304–310), prostata cancer (Dionne et al, Clin. Cancer Res. 1998, 4(8): 1887–1898), bukspyttkjertel cancer (Dang et al, Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006, 21(5): 850–858), multippelt myelom (Hu et al, Cancer Genetics and Cytogenetics 2007, 178: 1–10), astrocytom og medulloblastom (Kruettgen et al, Brain Pathology 2006, 16: 304–310) gliom (Hansen et al, Journal of Neurochemistry 2007, 103: 259–275), melanom (Truzzi et al, Journal of Investigative Dermatology 2008, 128(8): 2031–2040, skjoldbruskkjertelkarsinom (Brzezianska et al, Neuroendocrinology Letters 2007, 28(3), 221–229.), lungeadenokarsinom (Perez-Pinera et al, Molecular and Cellular Biochemistry 2007, 295(1&2), 19–26), storcellede nevroendokrine tumorer (Marchetti et al, Human Mutation 2008, 29(5), 609–616) og kolorektal cancer (Bardelli, A., Science 2003, 300, 949). I prekliniske

modeller for cancer er Trk-inhibitorer effektive for både inhibering av tumorvekst og stopp av tumormetastase. Ikke-selektive småmolekylinhibitorer av Trk A, B og C og Trk/Fc-kimærer var særlig effektive for både inhibering av tumorvekst og stopp av tumormetastase (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107–114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1–10; Pierottia, M.A. and Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90–98; Eric Adriaenssens, E. et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346–351) (Truzzi et al, *Journal of Investigative Dermatology* 2008, 128(8): 2031–2040. En inhibitor av Trk-familien av kinaser forventes derfor å ha nytte i behandlingen av cancer.

Inhibering av nevrotrofin/Trk-reaksjonsveien er i tillegg funnet å være effektiv for behandling av prekliniske modeller for inflammatoriske sykdommer. Inhibering av nevrotrofin/Trk-reaksjonsveien er for eksempel implisert i prekliniske modeller for inflammatorisk lungesykdom, inkludert astma (Freund-Michel, V; Frossard, N.; *Pharmacology & Therapeutics* (2008), 117(1), 52–76), interstitiell cystitt (Hu Vivian Y; et. al. *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016–21), inflammatorisk tarmsykdom, inkludert ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (Di Mola, F. F, et. al., *Gut* (2000), 46(5), 670–678) og inflammatoriske hudsykdommer slik som atopisk dermatitt (Dou, Y.-C.; et. al. *Archives of Dermatological Research* (2006), 298(1), 31–37), eksem og psoriasis (Raychaudhuri, S. P.; et. al. *Journal of Investigative Dermatology* (2004), 122(3), 812–819).

Nevrotrofin/Trk-reaksjonsveien, særlig BDNF/TrkB, har også vært implisert i etiologien for nevrodegenerative sykdommer, inkludert multippel sklerose, Parkinsons sykdom og Alzheimers sykdom (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. *Frontiers i Neuroendocrinology* (2006), 27(4), 404–414). Modulasjon av nevtrrofin/Trk-reaksjonsveien kan ha nytte i behandlingen av disse og beslektede sykdommer.

TrkA-reseptoren er også tenkt å være kritisk for sykdomsprosessen i infeksjonen av den parasittiske infeksjonen av *Typanosoma cruzi* (Chagas sykdom) hos humane verter (de Melo-Jorge, M. et al. *Cell Host & Microbe* (2007), 1(4), 251–261). TrkA-inhibering kan således ha nytte i behandlingen av Chagas sykdom og beslektede protozoiske infeksjoner.

Trk-inhibitorer kan også finne anvendelse i behandlingen av sykdom knyttet til en ubalanse i reguleringen av benremodellering, slik som osteoporose, revmatoid artritt og benmetastaser. Benmetastaser er en hyppig komplikasjon ved cancer, hvilke forekommer hos opp til 70 prosent av pasienter med fremskreden bryst- eller prostatacancer(1) og hos ca. 15 til 30 prosent av pasienter med karsinom i lunge, tykktarm, mage, blære, livmor, rektum, skjoldbruskkjertel eller nyre. Osteolytiske metastaser kan forårsake alvorlig smerte, patologiske brudd, livstruende hyperkalsemi, ryggradskompresjon og andre nervekompresjonssyndromer. Benmetastase er av disse årsakene en alvorlig og kostbar komplikasjon ved cancer. Middel som kan indusere apoptose av prolifererende osteoblaster, ville derfor være svært fordelaktige. Ekspresjon av TrkA- og TrkC-reseptorer er observert i det bendannende området i modeller for benfraktur hos mus (K. Asaumi, et al., Bone (2000) 26(6) 625–633). Lokalisering av NGF ble i tillegg observert i nesten alle bendannende celler (K. Asaumi, et al.). Nylig ble det vist at en pan-Trk-inhibitor inhiberer tyrosinsignaleringen som aktiveres av nevrotrofiner som binder til alle tre av Trk-reseptorene i humane hFOB-osteoblaster (J. Pinski, et al., (2002) 62, 986–989). Dette datamaterialet støtter berettigelsen for anvendelse av Trk-inhibitorer for behandling av benremodelleringssykdommer, slik som benmetastaser hos cancerpasienter.

Flere klasser av småmolekylinhibitorer av Trk-kinaser som sies å være nyttige for behandling av smerte eller cancer, er kjent (Expert Opin. Ther. Patents (2009) 19(3)).

WO-patentsøknadene WO 2006/115452 og WO 2006/087538 beskriver flere klasser av småmolekyler som sies å være inhibitorer eller Trk-kinaser som kunne være nyttige for behandling av smerte eller cancer.

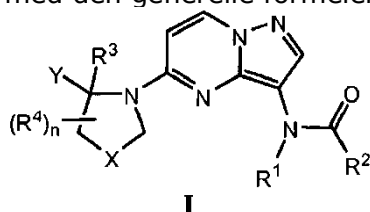
Pyrazolo[1,5-a]pyrimidinforbindelser er kjent. WO-patentsøknad WO 2008/037477 beskriver for eksempel pyrazolo[1,5-a]pyrimidinforbindelser som bærer en alkyl-, aryl- eller heterosyklogruppe ved 3-posisjonen. Disse forbindelsene er fastslått å være PI3K- og/eller mTOR-lipidkinaseinhibitorer.

WO-patentsøknaden WO 2008/058126 beskriver pyrazolo[1,5-a]pyrimidinforbindelser som bærer en fenylgruppe ved 3-posisjonen. Disse forbindelsene er fastslått å være Pim-kinaseinhibitorer.

Den amerikanske publikasjonen <K37>US 2006/0094699 beskriver pyrazolo[1,5-a]pyrimidinforbindelser som bærer en -C(=O)NH-fenyl-, -C(=O)(4-metylpiperidiny)- eller -C(=O)NMe(CH₂-trimetylpyrazolyl)-gruppe ved 3-posisjonen for anvendelse i kombinasjonsbehandling med en glukokortikoidreseptoragonist.

Det er nå funnet at visse pyrazolo[1,5-a]pyrimidinforbindelser som bærer en aryl- eller heteroarylsubstituert heterosyklisk gruppe ved 5-posisjonen og en gruppe som har formelen NR¹C(=O)R² ved 3-posisjonen, hvori R¹ og R² er som definert heri, er inhibitorer av Trk-kinaser, særlig inhibitorer av TrkA og/eller TrkB, som er nyttige for behandling av lidelser og sykdommer som kan behandles ved inhibering av TrkA- og/eller TrkB-kinaser, slik som smerte, inkludert kronisk og akutt smerte, eller cancer. Visse forbindelser som er dobbelte inhibitorer av TrkA og TrkB, kan være nyttige i behandlingen av flere typer av smerte, inkludert inflammatorisk smerte, nevropatisk smerte, kirurgisk smerte og smerte assosiert med cancer, kirurgi og benfraktur. Selektivitet for TrkA og/eller TrkB er særlig ønskelig i forbindelser for anvendelse i behandlingen av smerte. Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan i tillegg være nyttige for behandling av cancer, inflammasjon, nevrodegenerative sykdommer og visse infeksjose sykdommer.

Følgelig tilveiebringer én utførelsesform av denne oppfinnelsen en forbindelse med den generelle formelen **I**:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

R¹ er H eller (1-6C alkyl);

R² er NR^bR^c, (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF₃, (1-4C)hydroksyalkyl, -(1-4C alkyl)hetAr¹, -(1-4C alkyl)NH₂, -(1-4C alkyl)NH(1-4C alkyl), -(1-4C alkyl)N(1-4C alkyl)₂, hetAr², hetCyc¹, hetCyc², fenyl som er eventuelt substituert med NHSO₂(1-4C alkyl) eller (3-6C)^esykloalkyl som er eventuelt substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(1-4C alkyl), CO₂H, C(=O)NR^eR^f eller C(=O)OR^g;

R^b er H eller (1-6C alkyl);

R^c er H, (1-4C)alkyl, (1-4C)hydroksyalkyl, hetAr^3 eller fenyl, hvori nevnte fenyl er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, CN, CF_3 og $-\text{O}(1-4\text{C alkyl})$,

5 eller NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom hvori nevnte heterosykliske ring er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, $-\text{OC}(=\text{O})(1-4\text{C alkyl})$, NH_2 , $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C alkyl})$ og (1-4C)hydroksyalkyl,

10 eller NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen, og som eventuelt har et andre ringheteroatom eller -gruppe valgt fra N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF_3 , (1-4C)alkyl, $\text{CO}_2(1-4\text{C alkyl})$, CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C alkyl})$ og okso,

15 eller NR^bR^c danner en 7-8-leddet broet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, og som eventuelt har et andre ringheteroatom valgt fra N og O, hvori nevnte ring er eventuelt substituert med $\text{CO}_2(1-4\text{C alkyl})$;

hetAr^1 er en 5-leddet heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer;

20 hetAr^2 er 5-6-leddet heteroarylring som har minst ett nitrogenringatom, og som eventuelt har et andre ringheteroatom uavhengig valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), halogen, $-(1-4\text{C})\text{alkoksy}$ og $\text{NH}(1-4\text{C alkyl})$;

hetCyc^1 er en karbonbundet 4-6-leddet azasyklisk ring eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C alkyl) og $\text{CO}_2(1-4\text{C alkyl})$;

25 hetCyc^2 er en pyridinon- eller pyridazinonring som er eventuelt substituert med en substituent valgt fra (1-4C)alkyl;

hetAr^3 er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O og eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C)alkyl;

30 R^e er H eller (1-4C)alkyl;

R^f er H, (1-4C)alkyl eller (3-6C)sykloalkyl;

eller NR^eR^f danner en 5-6-leddet azasyklisk ring som eventuelt som har et ytterligere ringheteroatom valgt fra N og O, hvori den azasykliske ringen er eventuelt substituert med OH;

R^g er H eller (1-6C)alkyl;

Y er (i) fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 eller (ii) en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer;

X er null, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2O-$ eller $-CH_2NR^d-$;

R^d er H eller (1-4C alkyl);

R^3 er H eller (1-4C alkyl);

hver R^4 er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4C)alkoksy, NH_2 , $NH(1-4C alkyl)$ og CH_2OH ; og

n er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

I visse utførelsesformer med formel I er R^2 valgt fra hvilke som helst av verdiene beskrevet over, bortsett fra $C(=O)NR^eR^f$ eller $C(=O)OR^g$.

I visse utførelsesformer med formel I er R^1 hydrogen.

I visse utførelsesformer med formel I er R^1 (1-6C)alkyl. Et spesielt eksempel er metyl.

I visse utførelsesformer med formel I er R^2 en gruppe som har formelen NR^bR^c , slik at gruppen på 3-posisjonen av pyrazolo[1,5-a]pyrimidinkjernen med formel I har formelen $-NR^1C(=O)NR^bR^c$.

I visse utførelsesformer er R^b H eller (1-6C alkyl).

I visse utførelsesformer er R^b H. I visse utførelsesformer er R^b (1-6C alkyl), for eksempel Me.

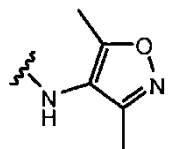
I visse utførelsesformer er R^2 NR^bR^c hvor R^c er H, (1-4C)alkyl, (1-4C)hydroksyalkyl, $hetAr^3$ eller fenyl, hvori nevnte fenyl er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, CN, CF_3 og $-O(1-4C alkyl)$.

I visse utførelsesformer er R^2 NR^bR^c , hvor R^c er hydrogen. I spesielle utførelsesformer er gruppen representert ved NR^bR^c NH_2 .

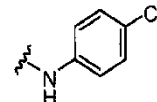
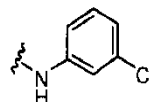
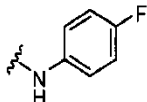
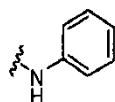
5 I visse utførelsesformer er R^2 NR^bR^c , hvor R^c er (1-4C)alkyl. Eksempler inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl og lignende. I spesielle utførelsesformer inkluderer gruppen representert ved NR^bR^c $NHMe$, NMe_2 og $NH(t-butyl)$.

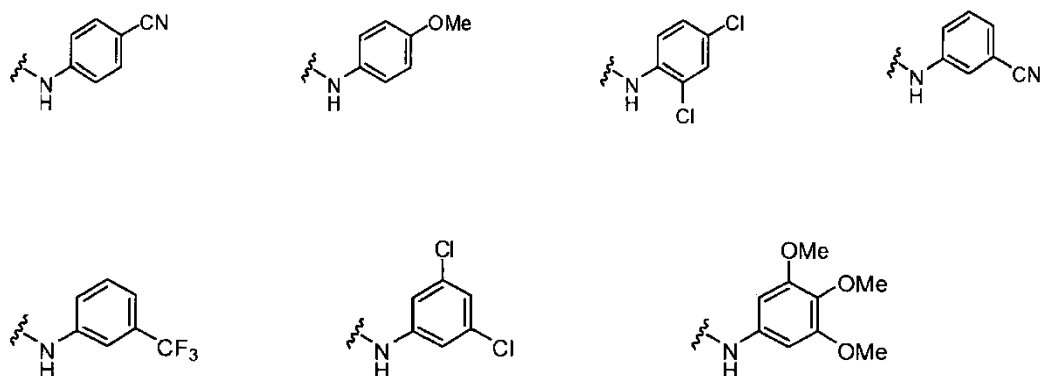
10 I visse utførelsesformer er R^2 er NR^bR^c , hvor R^c er (1-4C)hydroksyalkyl. Eksempler inkluderer CH_2CH_2OH og $CH_2CH_2CH_2OH$. I spesielle utførelsesformer inkluderer gruppen representert ved NR^bR^c $NMe(CH_2CH_2OH)$.

15 I visse utførelsesformer er R^2 NR^bR^c , hvor R^c er $hetAr^3$ og $hetAr^3$ er en eventuelt substituert 5-6-leddet heteroarylring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O. Et eksempel på $hetAr^3$ inkluderer en isoksazolyllring. I visse utførelsesformer er $hetAr^3$ usubstituert. I andre utførelsesformer er $hetAr^3$ substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C)alkyl, for eksempel én eller flere substituenten uavhengig valgt fra metyl og etyl. Eksempler på $hetAr^3$ inkluderer dimetylisoksazolyll. I spesielle utførelsesformer
20 inkluderer gruppen representert ved NR^bR^c gruppen som har strukturen:



25 I visse utførelsesformer er R^2 NR^bR^c , hvor R^c er en fenylgruppe eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, CN , CF_3 og O-(1-4C alkyl). Eksempler på R^c inkluderer fenyl, fluorfenyl, klorfenyl, cyanofenyl, metoksyfenyl, trifluormetylphenyl, diklorfenyl og trimetoksyfenyl. Mer spesielle eksempler inkluderer 4-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl, 3-cyanofenyl, 4-cyanofenyl, 4-metoksyfenyl, 2-4-diklorfenyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 3,5-diklorfenyl og 3,4,5-trimetoksyfenyl. I spesielle utførelsesformer inkluderer
30 gruppen representert ved NR^bR^c strukturene:





5

I visse utførelsesformer er R^2 NR^bR^c hvor R^c er valgt fra H, Me, t-butyl, CH_2CH_2OH og $CH_2CH_2CH_2OH$, dimetylisoksazolyl, fenyl, fluorfenyl, klorfenyl, cyanofenyl, metoksyfenyl, trifluormetylphenyl, diklorfenyl og trimetoksyfenyl. Mer spesielle eksempler inkluderer 4-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl, 3-cyanofenyl, 4-cyanofenyl, 4-metoksyfenyl, 2-4-diklorfenyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 3,5-diklorfenyl og 3,4,5-trimetoksyfenyl. I én utførelsesform er R^b H. I én utførelsesformer er R^b (1-6C alkyl), for eksempel metyl.

10

I visse utførelsesformer er R^2 $-NR^bR^c$, hvori:

15

(i) NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte ring er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, $-OC(=O)(1-4C$ alkyl), NH_2 , $-NHC(=O)O(1-4C$ alkyl) og (1-4C)hydroksyalkyl, eller

20

(ii) NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen, og som eventuelt har et andre ringheteroatom eller -gruppe valgt fra N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra OH, halogen, CF_3 , (1-4C)alkyl, $CO_2(1-4C$ alkyl), CO_2H , NH_2 , $NHC(=O)O(1-4C$ alkyl) og okso, eller

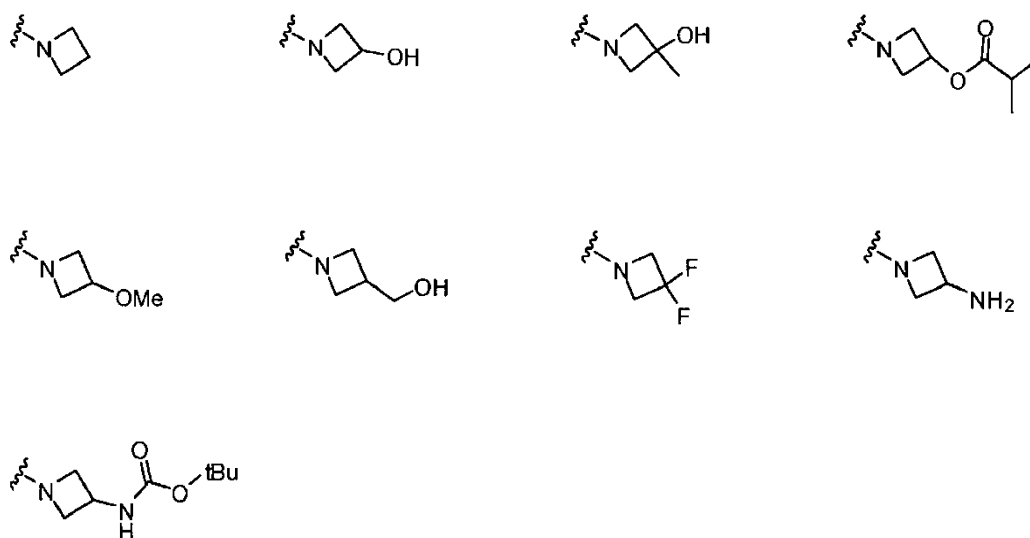
25

(iii) NR^bR^c danner en 7-8-leddet broet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, og som eventuelt har et andre ringheteroatom valgt fra N og O, hvori nevnte ring er eventuelt substituert med $CO_2(1-4C$ alkyl).

30

I visse utførelsesformer er R^2 $-NR^bR^c$, hvori $-NR^bR^c$ danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte ring er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-

- 4C alkyl), -O(1-4C alkyl), -OC(=O)(1-4C alkyl), NH_2 , -NHC(=O)O(1-4C alkyl) og (1-4C)hydroksyalkyl. Eksempler inkluderer azetidinyringer eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra F, OH, metyl, OMe, OC(=O)C(CH₃)₂, NH_2 , -NHC(=O)OC(CH₃)₃ og CH₂OH. Spesielle eksempler på R² når de representeres ved -NR^bR^c, hvori -NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring, inkluderer strukturene:



10

15

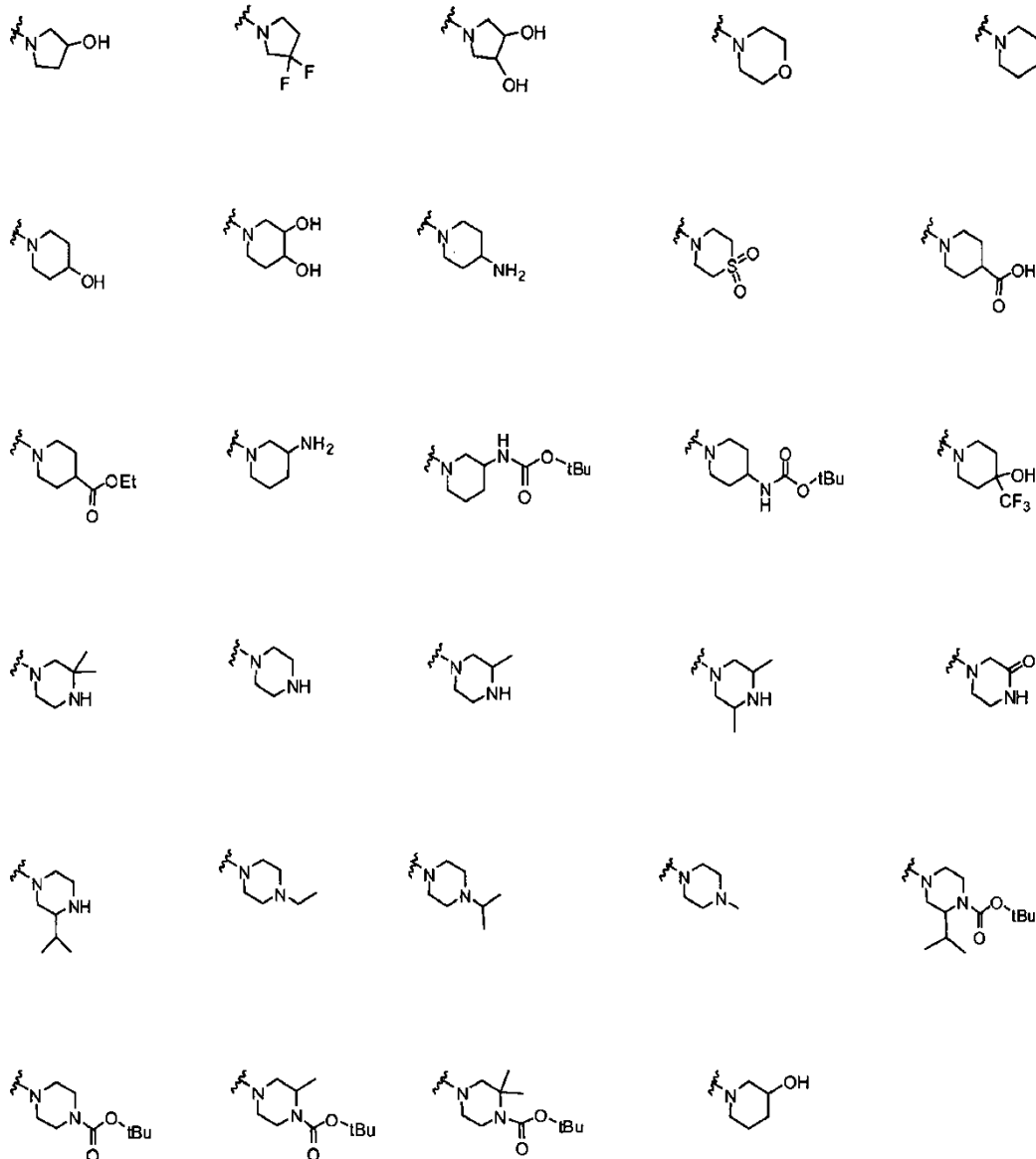
I visse utførelsesformer er R² -NR^bR^c, hvori -NR^bR^c danner en 4-leddet azsyklisk ring eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra OH, (1-4C alkyl) og -O(1-4C alkyl), for eksempel OH, Me og OMe.

20

25

I visse utførelsesformer er R² -NR^bR^c, hvori -NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen, og som eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra N, O og SO₂, hvori den heterosykliske ringen er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF₃, (1-4C)alkyl, CO₂(1-4C alkyl), CO₂H, NH_2 , NHC(=O)O(1-4C alkyl) og okso. Eksempler inkluderer eventuelt substituert pyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, morfolinyll og piperidinsulfénringer. Eksempler på substituenten på den 5-6-leddede heterosykliske ringen inkluderer OH, F, NH_2 , CO₂H, CO₂Et, NHCO₂C(CH₃)₃, CF₃, metyl, etyl, isopropyl, CO₂C(CH₂)₃ og okso. I én utførelsesform er den heterosykliske ringen eventuelt substituert med én eller to av nevnte substituenten. Spesielle eksempler på R² når de representeres ved -NR^bR^c, hvori -NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring, inkluderer strukturene:

11



5

10

15

I visse utførelsesformer er R^2 -NR^bR^c, hvori -NR^bR^c danner en 5-leddet heterosyklisk ring eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra OH og (1-4C) alkyl, for eksempel OH og Me. I visse utførelsesformer er -NR^bR^c danner en azasyklisk ring eventuelt substituert med én til to substituent uavhengig valgt fra OH og Me.

20

I visse utførelsesformer er R^2 -NR^bR^c, hvori -NR^bR^c danner en 6-leddet heterosyklisk ring eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra OH og (1-4C) alkyl, for eksempel OH og Me.

I visse utførelsesformer er R^2 $-NR^bR^c$, hvori NR^bR^c danner en 7-8-leddet broet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, og som eventuelt har et andre ringheteroatom valgt fra N og O, hvori nevnte ring er eventuelt substituert med $CO_2(1-4C \text{ alkyl})$. Eksempler på broede heterosykliske ringer inkluderer diazabisyklooktaneringer slik som 3,8-diazabisyklo[3,2,1]oktan og oksa-azabisyklo[2,2,1]heptanringer, hvilke er eventuelt substituert med $CO_2(1-4C \text{ alkyl})$, slik som $CO_2C(CH_3)_3$. Spesielle eksempler på R^2 når de representeres ved $-NR^bR^c$, hvori $-NR^bR^c$ danner en 7-8-leddet broet heterosyklisk ring, inkluderer strukturene:



I visse utførelsesformer er R^2 er valgt fra (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF_3 , $-(1-4C)hydroksyalkyl$, (1-4C alkyl)hetAr¹ og $-(1-4C \text{ alkyl})NH(1-4C \text{ alkyl})$.

15 I visse utførelsesformer er R^2 er (1-4C)alkyl. Spesielle eksempler inkluderer metyl, isopropyl og tert-butyl.

I visse utførelsesformer er R^2 (1-4C)fluoralkyl. Et spesielt eksempel inkluderer $CF(CH_3)_2$.

20 I visse utførelsesformer er R^2 er CF_3 .

I visse utførelsesformer er R^2 er (1-4C)hydroksyalkyl. Spesielle eksempler inkluderer $C(CH_3)_2OH$ og $C(CH_3)_2CH_2OH$.

25 I visse utførelsesformer er R^2 $-(1-4C \text{ alkyl})hetAr^1$, hvor hetAr¹ er en 5-leddet heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer. Et eksempel på hetAr¹ er en triazolyllring, slik som 1,2,4-triazolyl. Eksempler på (1-4C)alkylporsjonen inkluderer metylen, etylen, dimetylmetylen og lignende. En spesiell verdi for R^2 , når den representeres ved $-(1-4C \text{ alkyl})hetAr^1$, er strukturen:



I visse utførelsesformer er R^2 -(1-4C alkyl)NH(1-4C alkyl). Eksempler inkluderer grupper som har formelen (1-4C alkyl)NHCH₃. En spesiell verdi inkluderer -C(CH₃)₂NHCH₃.

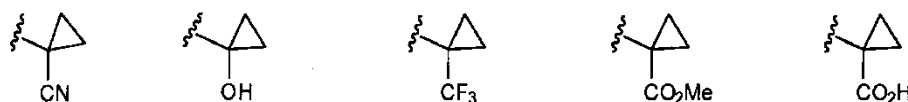
5

I visse utførelsesformer er R^2 valgt fra metyl, isopropyl, tert-butyl, CF(CH₃)₂, CF₃, C(CH₃)₂OH og C(CH₃)₂CH₂OH, 2-(1,2,4-triazolyl)propan-2-yl og -C(CH₃)₂NHCH₃.

10

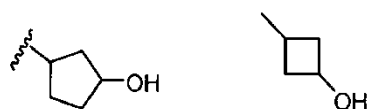
I visse utførelsesformer er R^2 (3-6C sykloalkyl) som er eventuelt substituert med (1-4C)alkyl, CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(1-4C alkyl) eller CO₂H. I visse utførelsesformer er R^2 en syklopropylring eventuelt substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, CF₃, CO₂(1-4C alkyl) eller CO₂H. Spesielle eksempler på R^2 inkluderer strukturene:

15



20

I visse utførelsesformer R^2 inkluderer (3-6C sykloalkyl) syklopropyl, syklobutyl og syklopentylringer eventuelt substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, CF₃, CO₂(1-4C alkyl) eller CO₂H. Eksempler inkluderer syklobutyl og syklopentylringer eventuelt substituert med OH. Ytterligere eksempler på R^2 inkluderer strukturene:



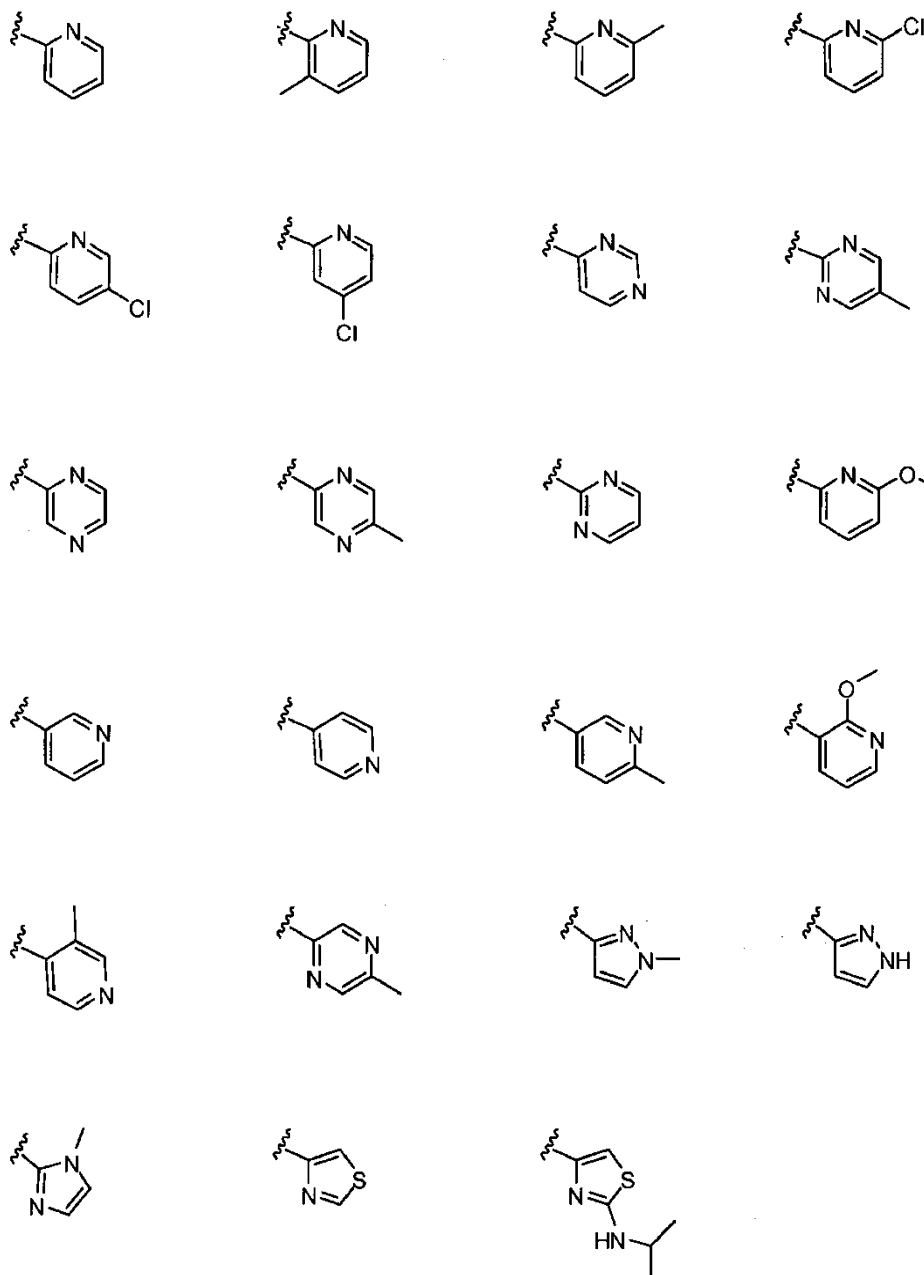
25

I visse utførelsesformer er R^2 valgt fra hetAr², hetCyc¹ og hetCyc².

30

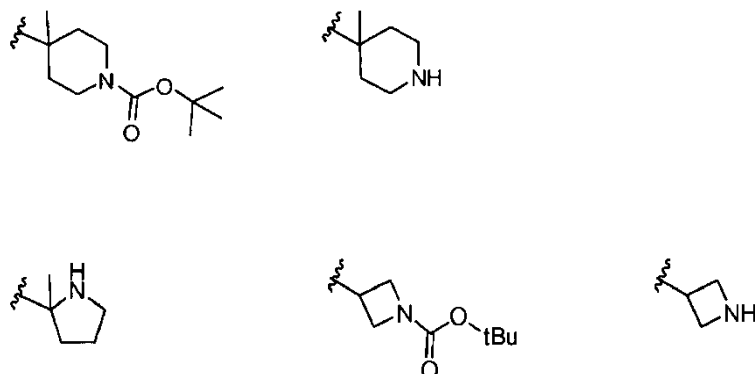
I visse utførelsesformer er R^2 er hetAr². Eksempler på hetAr² inkluderer pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, imidazolyl og tiazolylringer eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), halogen, (1-4C)alkoksy og NH(1-4C alkyl). Spesielle eksempler på substituenten for hetAr² inkluderer metyl, etyl, klor, OMe og NHCH(CH₃)₂. I visse utførelsesformer er

hetAr² eventuelt substituert med 1 eller 2 av nevnte substituenten. Spesielle verdier av R² når de representeres ved hetAr² inkluderer strukturene:



I visse utførelsesformer er R² hetCyc¹. Eksempler på hetCyc¹ inkluderer karbonbundet azetidinyll, pyrrolidinyll og piperidinyllringer eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), CO₂H og CO₂(1-4C alkyl). Eksempler på substituenten inkluderer metyl, etyl, propyl, CO₂Me, CO₂Et og CO₂C(CH₃)₃. I én utførelsesform er hetcyc¹ eventuelt

substituert med én eller to av nevnte substituenten. Spesielle verdier for R^2 representert ved hetCyc¹ inkluderer strukturene:



5

I visse utførelsesformer er R^2 hetCyc². Eksempler inkluderer en pyridinon- eller pyridazinonring som er eventuelt substituert med en substituent valgt fra (1-4C)alkyl slik som en metyl- eller etylgruppe. Spesielle verdier av R^2 når de representeres ved hetCyc² inkluderer strukturene:

10



I visse utførelsesformer er R^2 valgt fra (i) pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, imidazolyl og tiazolylringer eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), halogen, (1-4C)alkoxy og NH(1-4C alkyl); (ii) karbonbundet azetidinyll, pyrrolidinyl og piperidinylringer eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), CO₂H og CO₂(1-4C alkyl); og (iii) en pyridinon- eller pyridazinonring som er eventuelt substituert med en substituent valgt fra (1-4C)alkyl.

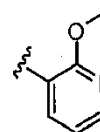
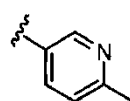
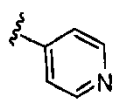
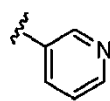
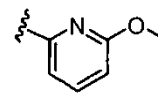
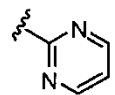
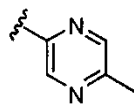
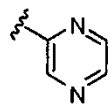
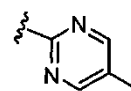
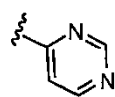
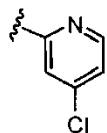
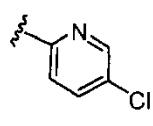
15

20

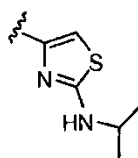
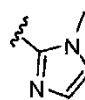
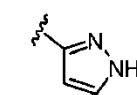
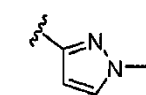
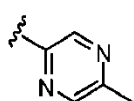
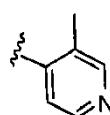
I visse utførelsesformer er R^2 valgt fra strukturene:



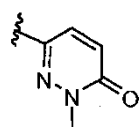
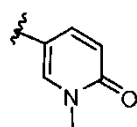
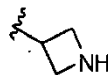
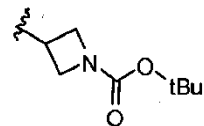
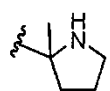
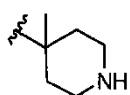
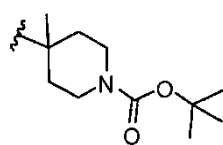
16



5

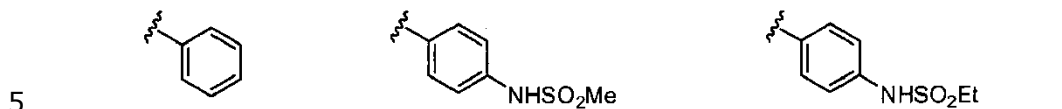


10



15

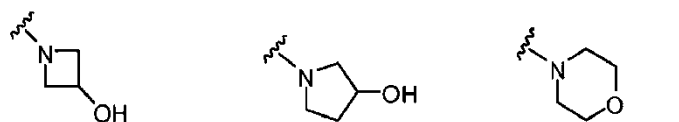
I visse utførelsesformer er R^2 fenyl som er eventuelt substituert med en $\text{NHSO}_2(1-4\text{C alkyl})$ -gruppe slik som en metansulfonamido eller en etansulfonamidogruppe. Spesielle verdier for R^2 inkluderer strukturene:



I visse utførelsesformer er $R^2 \text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ eller $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$.

10 I visse utførelsesformer er $R^2 \text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$. I visse utførelsesformer er $\text{R}^e \text{H}$ eller $(1-4\text{C})\text{alkyl}$ og R^f er H , $(1-4\text{C})\text{alkyl}$ eller $(3-6\text{C})\text{sykloalkyl}$. Spesielle verdier for R^2 inkluderer $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NMe}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$ og $\text{C}(=\text{O})\text{NH-syklopropyl}$.

15 I visse utførelsesformer $R^2 \text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, hvor NR^eR^f danner en 4-6-leddet azasyklisk ring som eventuelt har et ytterligere ringheteroatom valgt fra N og O, hvori den azasykliske ringen er eventuelt substituert med OH. Spesielle verdier for R^2 inkluderer strukturene:



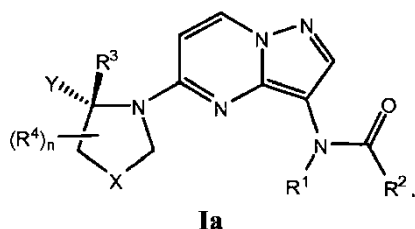
20 I visse utførelsesformer hvor R^2 er $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$. Spesielle eksempler inkluderer $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ og $\text{C}(=\text{O})\text{Me}$.

25 Vi henviser nå til substituentene på ringen på 5-posisjonen med formel I, i én utførelsesform er Y fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenters uavhengig valgt fra halogen, $(1-4\text{C})\text{alkoksy}$, CF_3 og CHF_2 . I én utførelsesform er Y fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenters uavhengig valgt fra F, Cl, OMe, CF_3 og CHF_2 . I visse utførelsesformer er Y fenyl eventuelt substituert med én eller to av nevnte substituenters. Spesielle verdier for Y inkluderer fenyl, 3-fluorfenyl, 2,5-difluorfenyl, 2-klor-5-fluorfenyl, 2-metoksyfenyl, 2-metoksy-5-fluorfenyl, 2-trifluormetyl-5-fluorfenyl, 2-difluormetyl-5-fluorfenyl og 3-klor-5-fluorfenyl.

30

I én utførelsesform er Y en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S og eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer. Eksempler inkluderer pyridyl og tienylgrupper eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer, for eksempel ett eller flere fluoratomer. Spesielle verdier for Y inkluderer 2-pyridyl, 3-pyridyl, 5-fluorpyrid-3-yl og 2-tienyl.

I én utførelsesform har Y-gruppen den absolutte konfigurasjonen vist i figur Ia:



Med henvisning til R^3 -substituenten er R^3 i én utførelsesform H. I én utførelsesform er R^3 (1-4C)alkyl, for eksempel, metyl, etyl, propyl, isopropyl eller butyl. Spesielle verdier for R^3 inkluderer hydrogen og metyl.

Med henvisning til R^4 -substituenten er R^4 i én utførelsesform halogen. Spesielle eksempler er fluor og klor.

I én utførelsesform er R^4 er (1-4C)alkyl, slik som metyl, etyl, propyl, isopropyl eller butyl. Et spesielt eksempel er metyl.

I én utførelsesform er R^4 OH.

I én utførelsesform er R^4 (1-4 C)alkoksy, for eksempel OMe og OEt.

I én utførelsesform er R^4 NH_2 .

I én utførelsesform er R^4 $\text{NH}(1-4\text{C alkyl})$, for eksempel NHMe, NH₂Et, NHPr, NH₂iPr eller NHBu. Et spesielt eksempel er NHMe.

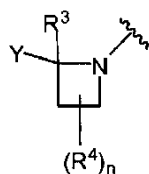
I én utførelsesform er R^4 CH_2OH .

I én utførelsesform er hver R^4 uavhengig valgt fra F, Cl, OH, OMe, NH_2 , Me, CH_2OH og NHMe.

I én utførelsesform er n 0, 1, 2, 3 eller 4. I én utførelsesform er n 0, 1, 2 eller 3.
I én utførelsesform er n 0, 1 eller 2.

- 5 Med fortsatt henvisning til ringen på 5-posisjonen med formel I er X i visse utførelsesformer null, $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

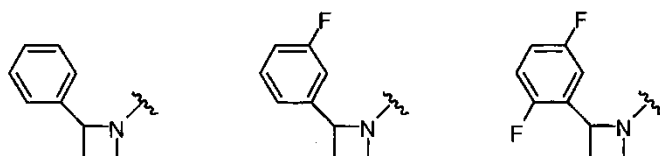
I én utførelsesform er X null, slik at den heterosykliske ringen på 5-posisjonen med formel I har strukturen:



10

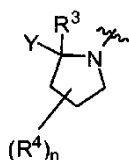
hvor R^3 , R^4 , Y og n er som definert heri. I én utførelsesform er Y fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 . I én utførelsesform er Y 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer. I én utførelsesform er R^3 hydrogen. I en annen utførelsesform er R^3 er metyl. Et spesielt eksempel på ringen på 5-posisjonen med formel I når X er null inkluderer strukturene:

15



20

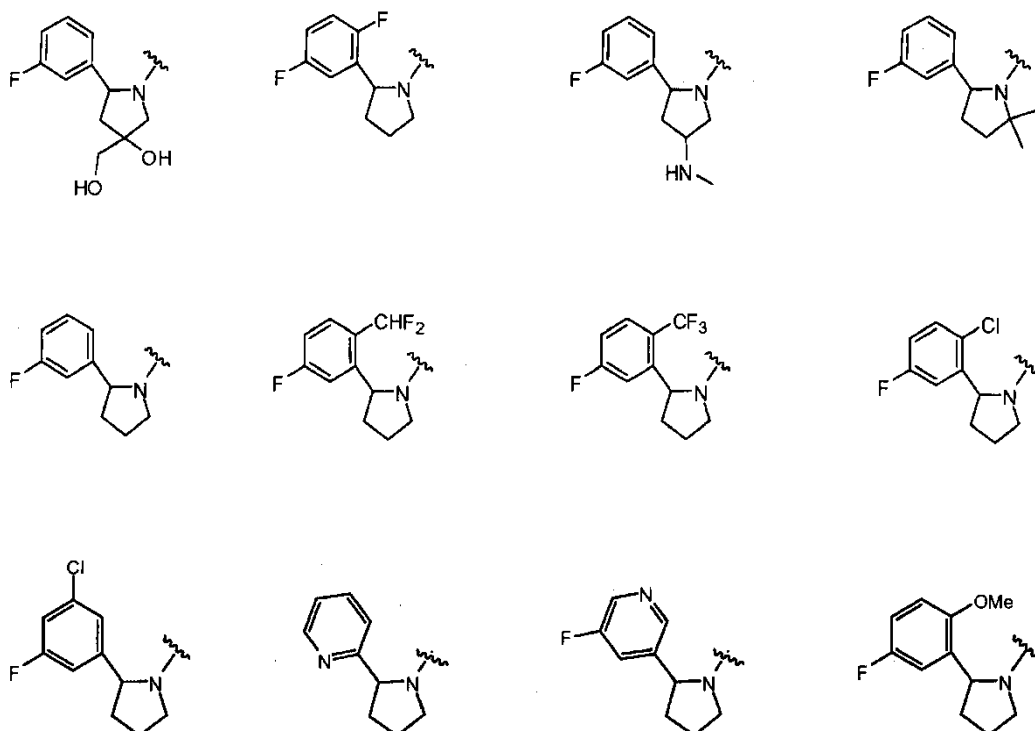
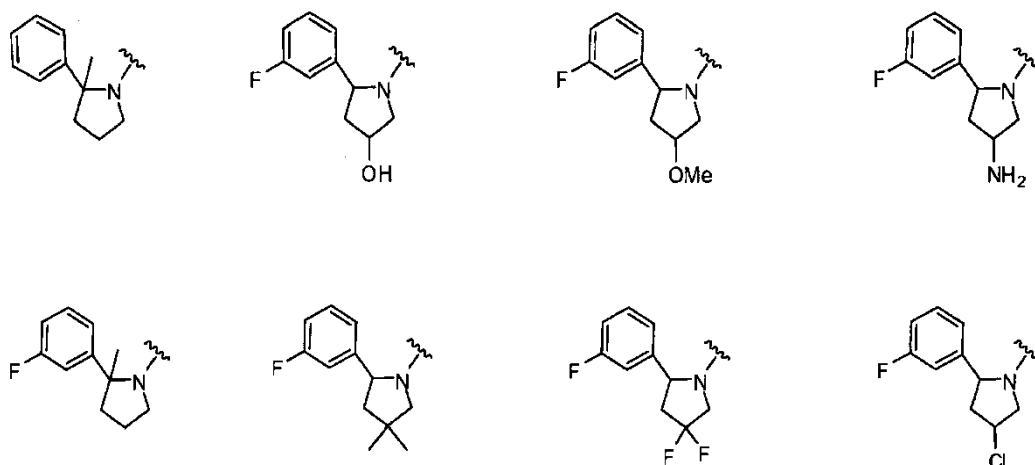
I én utførelsesform er X CH_2 , slik at den heterosykliske ringen på 5-posisjonen med formel I har strukturen:

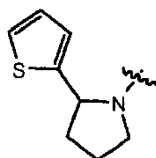


hvor R^3 , R^4 , Y og n er som definert heri. I én utførelsesform Y er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 . I én utførelsesform er Y en 5-6-leddet heteroarylring

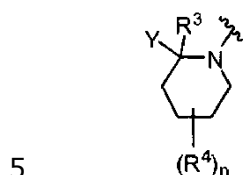
25

som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer. I én utførelsesform er R^3 hydrogen. I en annen utførelsesform er R^3 metyl. I én utførelsesform er hver R^4 uavhengig valgt fra F, Cl, Me, OH, OMe, NH_2 , NMe, CH_2OH , CHF_2 og CF_3 . I én utførelsesform er n 0, 1 eller 2. Spesielle eksempler på ringen på 5-posisjonen med formel I når X er CH_2 inkluderer strukturene:

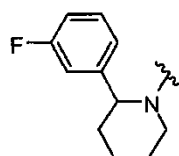
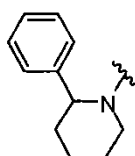




I én utførelsesform er X CH_2CH_2 , slik at den heterosykliske ringen på 5-posisjonen med formel I har strukturen:

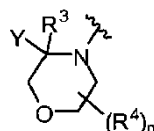


10 hvor R^3 , R^4 , Y og n er som definert heri. I én utførelsesform er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 . I én utførelsesform er Y en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer. I én utførelsesform er R^3 hydrogen. I en annen utførelsesform er R^3 er metyl. I én utførelsesform er n 0, 1 eller 2. I én utførelsesform er n 0. Spesielle eksempler på ringen på 5-posisjonen med formel I når X er CH_2CH_2 inkluderer strukturene:



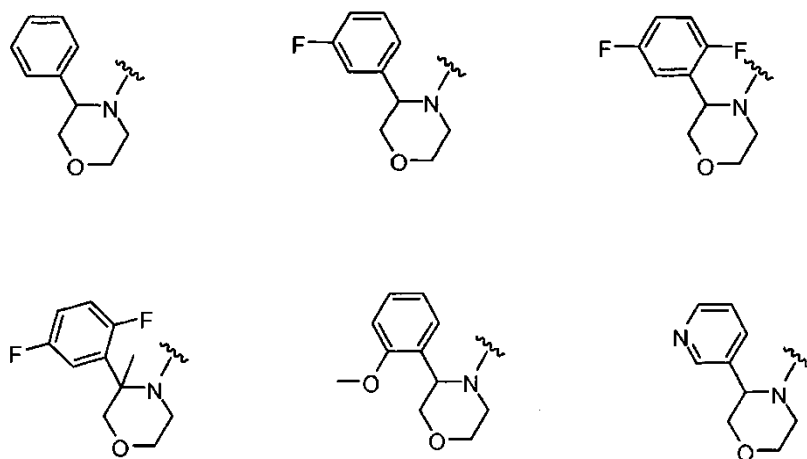
15

I én utførelsesform er X $-\text{CH}_2\text{O}-$. I én utførelsesform er den heterosykliske ringen på 5-posisjonen med formel I har strukturen:



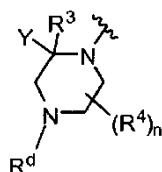
20 hvor R^3 , R^4 , Y og n er som definert heri. I én utførelsesform er Y fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 . I én utførelsesform er Y fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra F og (1-4C)alkoksy. I én

utførelsesform er Y en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer. I én utførelsesform er R^3 hydrogen. I en annen utførelsesform er R^3 er metyl. I én utførelsesform er n 0, 1 eller 2. Spesielle eksempler på ringen på 5-posisjonen med formel I når X er $-CH_2O-$ inkluderer strukturene:



10

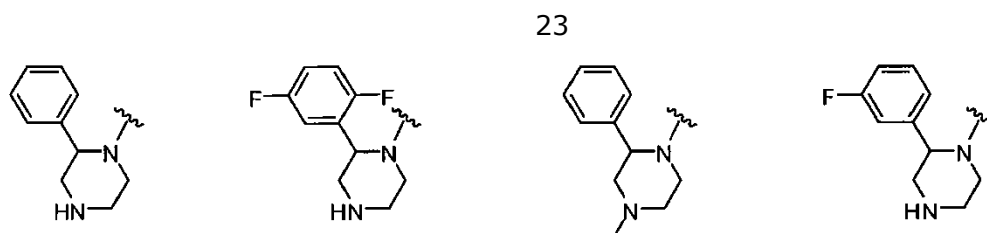
I én utførelsesform er X $-CH_2NR^d-$. I én utførelsesform er den heterosykliske ringen på 5-posisjonen med formel I har strukturen:



hvor R^3 , R^4 , Y, R^d og n er som definert heri. I én utførelsesform er R^d H. I én utførelsesform er R^d (1-4C alkyl), for eksempel metyl, etyl, propyl, isopropyl eller butyl. Et spesielt eksempel er metyl. I én utførelsesform er Y fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 . I én utførelsesform er Y en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer. I én utførelsesform er n 0. Spesielle eksempler på ringen på 5-posisjonen med formel I når X er $-CH_2NR^d-$ inkluderer strukturene:

15

20



Forbindelser med formel I inkluderer forbindelse med formel Ib, hvori

R^1 er H eller (1-6C alkyl);

5 R^2 er NR^bR^c ;

NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte heterosykliske ring er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, -OC(=O)(1-4C alkyl), NH_2 , -NHC(=O)O(1-4C alkyl) og (1-4C)hydroksyalkyl,

10 eller NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen, og som eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra OH, halogen, CF_3 , (1-4C)alkyl, CO_2 (1-4C alkyl), CO_2H , NH_2 , NHC(=O)O(1-4C alkyl) og okso;

15 Y er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 ;

X er null, $-CH_2-$ eller $-CH_2CH_2-$;

R^3 er H eller (1-4C alkyl);

20 hver R^4 er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH_2 , NH(1-4C alkyl) og CH_2OH ; og

n er 0, 1 eller 2.

25 I én utførelsesform med formel Ib er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer. I én utførelsesform med formel Ib er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller to fluoratomer.

30 I én utførelsesform med formel Ib danner NR^bR^c en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte ring er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, -OC(=O)(1-4C alkyl), NH_2 , -NHC(=O)O(1-4C alkyl) og (1-4C)hydroksyalkyl eller (ii) NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har

et ringheteroatom som er nitrogen, og som eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra N, O og SO₂, hvori den heterosykliske ringen er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF₃, (1-4C)alkyl, CO₂(1-4C alkyl), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C alkyl) og okso.

5

I én utførelsesform med formel Ib danner NR^bR^c en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen, og som eventuelt har et andre ringheteroatom eller -gruppe valgt fra N, O og SO₂, hvori den heterosykliske ringen er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF₃, (1-4C)alkyl, CO₂(1-4C alkyl), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C alkyl) og okso.

10

I én utførelsesform med formel Ib er n null eller én.

15

I én utførelsesform med formel Ib er R³ hydrogen.

Forbindelser med formel Ib inkluderer forbindelser med formel Ic hvori:

R¹ er H eller (1-6C alkyl);

20

R² er NR^bR^c;

NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte heterosykliske ring er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, -OC(=O)(1-4C alkyl), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C alkyl) og (1-4C)hydroksyalkyl;

25

Y er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF₃ og CHF₂;

X er -CH₂-;

R³ er H eller (1-4C alkyl);

hver R⁴ er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH₂, NH(1-4C alkyl) og CH₂OH; og

30

n er 0, 1 eller 2.

I én utførelsesform med formel **Ic** er den heterosykliske ringen dannet ved NR^bR^c eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra F, OH, metyl, OMe, OC(=O)C(CH₃)₂, NH₂, -NHC(=O)OC(CH₃)₃ og CH₂OH.

35

I én utførelsesform med formel **Ic** er den heterosykliske ringen dannet ved $\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ 4-leddet azsyklisk ring eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra OH, (1-4C alkyl) og -O(1-4C alkyl), for eksempel OH, Me og OMe.

I én utførelsesform med formel **Ic** er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer. I én utførelsesform med formel **Ic** er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller to fluoratomer.

Forbindelser med formel **Ib** inkluderer også forbindelser med formel **Id** hvori:

R^1 er H eller (1-6C alkyl);

R^2 er $\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$;

$\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen, og som eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra OH, halogen, CF_3 , (1-4C)alkyl, $\text{CO}_2(1-4\text{C alkyl})$, CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(1-4\text{C alkyl})$ og okso;

Y er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 ;

X er $-\text{CH}_2-$;

R^3 er H eller (1-4C alkyl);

hver R^4 er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH_2 , $\text{NH}(1-4\text{C alkyl})$ og CH_2OH ; og

n er 0, 1 eller 2.

I én utførelsesform med formel **Id** er den heterosykliske ringen dannet ved $\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ eventuelt substituert med én eller to substituent uavhengig valgt fra OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , metyl, etyl, isopropyl, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ og okso.

I én utførelsesform med formel **Id** er den heterosykliske ringen dannet ved $\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ en 5-6-leddet azasyklisk ring eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , metyl, etyl, isopropyl, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ og okso.

I én utførelsesform med formel **Id** er den heterosykliske ringen dannet ved $\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ en 5 leddet azasyklisk ring eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , metyl, etyl, isopropyl, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ og okso.

I visse utførelsesformer med formel **Id** danner $\text{-NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ en 5-leddet azasyklisk ring eventuelt substituert med en til to substituerte uavhengig valgt fra OH og Me.

I én utførelsesform med formel **Id** er den heterosykliske ringen dannet ved $\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ en 6 leddet azasyklisk ring eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, F, NH_2 , CO_2H , CO_2Et , $\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CF_3 , metyl, etyl, isopropyl, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$ og okso.

I én utførelsesform med formel **Id** er den heterosykliske ringen dannet ved $\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ en 6- leddet azasyklisk ring eventuelt substituert med én eller to substituenten uavhengig valgt fra OH og (1-4C) alkyl, for eksempel OH og Me.

I én utførelsesform med formel **Id** er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer. I én utførelsesform med formel **Id** er Y fenyl eventuelt substituert med ett eller to fluoratomer.

I én utførelsesform med formel **Ic** eller **Id** er n null eller én.

I én utførelsesform med formel **Ic** eller **Id** er R^3 hydrogen.

I én utførelsesform med formel **Ic** eller **Id** er R^1 hydrogen.

Forbindelser med formel I inkluderer forbindelse med formel **Ie**, hvori:

R^1 er H eller (1-6C alkyl);

R^2 er $\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$;

$\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte heterosykliske ring er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, $\text{-OC(=O)(1-4C alkyl)}$, NH_2 , $\text{-NHC(=O)O(1-4C alkyl)}$ og (1-4C)hydroksyalkyl,

eller NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen, og som eventuelt har et andre ringheteroatom eller gruppe valgt fra N, O og SO_2 , hvori den heterosykliske ringen er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF_3 , (1-4C)alkyl, CO_2 (1-4C alkyl), CO_2H , NH_2 , $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}$ (1-4C alkyl) og okso;

5

Y er en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer;

X er null, $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

10

R^3 er H eller (1-4C alkyl);

hver R^4 er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH_2 , NH (1-4C alkyl) og CH_2OH ; og

n er 0, 1 eller 2.

Forbindelser med formel I inkluderer forbindelser med formel **If** hvori:

15

R^1 er H eller (1-6C alkyl);

R^2 er (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF_3 , (1-4C)hydroksyalkyl, $-(1-4\text{C alkyl})\text{hetAr}^1$, $-(1-4\text{C alkyl})\text{NH}_2$, $-(1-4\text{C alkyl})\text{NH}$ (1-4C alkyl), $-(1-4\text{C alkyl})\text{N}$ (1-4C alkyl) $_2$, hetAr^2 , hetCyc^1 , hetCyc^2 , fenyl som er eventuelt substituert med NHSO_2 (1-4C alkyl) eller (3-6C)sykloalkyl som er eventuelt substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, OMe, NH_2 , NMe, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, F, CF_3 , CO_2 (1-4C alkyl), CO_2H , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$ eller $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$;

20

hetAr^1 er en 5-leddet heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer;

hetAr^2 er 5-6-leddet heteroarylring som har minst ett nitrogenringatom, og som eventuelt har et andre ringheteroatom uavhengig valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), halogen, $-(1-4\text{ C})\text{alkoksy}$ og NH (1-4C alkyl);

25

hetCyc^1 er en karbonbundet 4-6- leddet azasyklisk ring eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra (1-4C alkyl) og CO_2 (1-4C alkyl);

30

hetCyc^2 er en pyridinon- eller pyridazinonring som er eventuelt substituert med en substituent valgt fra (1-4C)alkyl;

R^e er H eller (1-4C)alkyl;

R^f er H, (1-4C)alkyl eller (3-6C)sykloalkyl;

eller $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ danner en 5-6-leddet azasyklisk ring som eventuelt som har et ytterligere ringheteroatom valgt fra N og O, hvori den azasykliske ringen er eventuelt substituert med OH;

R^{g} er H eller (1-6C)alkyl;

5 Y er (i) fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 eller (ii) en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer;

X er null, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

10 R^{d} er H eller (1-4C alkyl);

R^3 er H eller (1-4C alkyl);

hver R^4 er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4C)alkoksy, NH_2 , $\text{NH}(1-4\text{C alkyl})$ og CH_2OH ; og

n er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

15

I én utførelsesform med formel **If** er Y fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 .

20

I én utførelsesform med formel **If** er Y en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer.

25

I én utførelsesform med formel **If** er R^2 valgt fra (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF_3 , $-(1-4\text{C})\text{hydroksyalkyl}$, $(1-4\text{C alkyl})\text{hetAr}^1$ og $-(1-4\text{C alkyl})\text{NH}(1-4\text{C alkyl})$

I én utførelsesform med formel **If** er R^2 valgt fra metyl, isopropyl, tert-butyl, $\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ og $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, 2-(1,2,4-triazolyl)propan-2-yl og $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$.

30

I én utførelsesform med formel **If** er R^2 en syklopropyl-, syklobutyl- og syklopentylring eventuelt substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, CF_3 , $\text{CO}_2(1-4\text{C alkyl})$ eller CO_2H .

35

I én utførelsesform med formel **If** er R^2 valgt fra hetAr^2 , hetCyc^1 og hetCyc^2 .

I én utførelsesform med formel **If** er R^2 valgt fra (i) pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, imidazolyl og tiazolylringer eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), halogen, (1-4C)alkoksy og NH(1-4C alkyl); (ii) karbonbundet azetidinyll, pyrrolidinyll og piperidinyllringer eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), CO_2H og $CO_2(1-4C\text{ alkyl})$; og (iii) en pyridinon- eller pyridazinonring som er eventuelt substituert med en substituent valgt fra (1-4C)alkyl.

I én utførelsesform med formel **If** er R^2 $C(=O)NR^eR^f$ eller $C(=O)OR^g$.

Forbindelser med formel I inkluderer forbindelse med formel **Ig**, hvori

R^1 er H eller (1-6C alkyl);

R^2 er NR^bR^c ;

R^b er H eller (1-6C alkyl);

R^c er H, (1-4C)alkyl, (1-4C)hydroksyalkyl, $hetAr^3$ eller fenyl, hvori fenylet er eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra halogen, CN, CF_3 og $-O(1-4C\text{ alkyl})$;

$hetAr^3$ er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O og eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra (1-4C)alkyl;

Y er (i) fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 eller (ii) en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori heteroarylringen er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer;

X er null, $-CH_2-$ eller $-CH_2CH_2-$;

R^d er H eller (1-4C alkyl);

R^3 er H eller (1-4C alkyl);

hver R^4 er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4C)alkoksy, NH_2 , NH(1-4C alkyl) og CH_2OH ; og

n er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

I én utførelsesform med formel **Ig** er Y fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituent uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 .

I én utførelsesform med formel **Ig** er Y en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori heteroarylringen er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer.

5 I én utførelsesform med formel **Ig** er R^c valgt fra H, Me, t-butyl, CH₂CH₂OH og CH₂CH₂CH₂OH, dimetylisoksazoly, fenyl, fluorfenyl, klorfenyl, cyanofenyl, metoksyfenyl, trifluormetylphenyl, diklorfenyl og trimetoksyfenyl. Mer spesielle
 10 eksempler inkluderer 4-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 4-klorfenyl, 3-cyanofenyl, 4-cyanofenyl, 4-metoksyfenyl, 2-4-diklorfenyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 3,5-diklorfenyl og 3,4,5-trimetoksyfenyl.

I én utførelsesform med formel **Ig** er n 0, 1 eller 2.

15 Det vil være underforstått at visse forbindelser ifølge oppfinnelsen kan inneholde ett eller flere asymmetrisentre og derfor kan fremstilles og isoleres i en blanding av isomerer, slik som en racemisk eller diaestereomer blanding, eller i en enantiomert ren form. Det er hensikten at alle stereoisomere former av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, inkludert, men ikke begrenset til
 20 diastereomerer, enantiomerer og atropisomerer, så vel som blandinger derav, som for eksempel racemiske blandinger, utgjør en del av den foreliggende oppfinnelsen.

I strukturene vist heri, hvor stereokjemien av et hvilket som helst kiralt atom ikke er spesifisert, blir alle stereoisomerer tatt i betraktning og inkludert som
 25 forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Hvor stereokjemi er spesifisert ved en ensfarget kile eller stiplet linje som representerer en bestemt konfigurasjon, er denne stereoisomeren slik spesifisert og definert.

30 Det vil også verdsettes at visse forbindelser med formel I kan anvendes som mellomprodukter i ytterligere forbindelser med formel **I**.

Forbindelsene med formel **I** inkluderer farmasøytisk akseptable salter derav. Forbindelsene med formel **I** inkluderer i tillegg også andre salter av slike forbindelser som ikke nødvendigvis er farmasøytisk akseptable salter, og som
 35 kan være nyttige som mellomprodukter for fremstilling og/eller rensing av forbindelser med formel I og/eller for separering av enantiomerer av forbindelser

med formel **I**. Eksempler på bestemte salter inkluderer hydrogensulfatsalter, hydrokloridsalter og trifluoracetatsalter.

5 Det vil videre være underforstått at forbindelsene med formel I og deres salter kan isoleres i form av solvater, og derfor at et hvilket som helst slikt solvat er omfattet av den foreliggende oppfinnelse.

10 Forbindelsene med formel **I** inkluderer også forbindelser som bare skiller seg fra hverandre ved nærværet av ett eller flere isotopisk anrikede atomer. For eksempel inkluderer forbindelser ifølge oppfinnelsen forbindelser hvori ett eller flere hydrogenatomer er erstattet deuterium eller tritium eller ett eller flere karbonatomer er erstattet av et ^{13}C - eller ^{14}C -anriket karbon er innenfor omfanget av denne oppfinnelsen.

15 Betegnelsen "(1-4C) alkyl" som anvendt heri viser til mettet lineær eller forgrenet monovalent hydrokarbonradikaler av ett til fire karbonatomer, respectively. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-metyl-1-propyl, 2-butyl og 2-metyl-2-propyl.

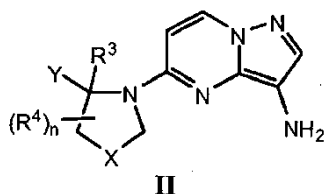
20 Betegnelsen "(1-4C) alkoksy" som anvendt heri viser til mettede lineære eller forgrenede monovalente radikaler av hhv. ett til fire karbonatomer hvori radikalet er på oksygenatomet.

25 Betegnelsen "(1-4C)hydroksyalkyl" som anvendt heri viser til mettede lineære eller forgrenede monovalente hydrokarbonradikaler av hhv. ett til fire karbonatomer hvori ett av hydrogenatomene er erstattet med en OH-gruppe.

Betegnelsen "halogen" inkluderer fluor, klor, brom og jod.

30 Ifølge et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse med formel **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som definert heri, hvilket omfatter:

(a) for en forbindelse med formel **I** hvori R^2 er NR^bR^c , å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II**



med en forbindelse som har formelen HNR^bR^c i nærværet av en koblingsreagens; eller

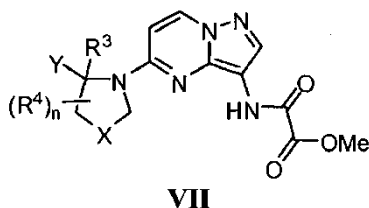
5 (b) for en forbindelse med formel **I** hvori R^2 er NR^bR^c og R^b er H, å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II** med en forbindelse som har formelen $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{R}^c$; eller

10 (c) for en forbindelse med formel **I** hvori R^2 er hetAr^2 eller en fenyling som er eventuelt substituert med $\text{NHSO}_2(1-4\text{C alkyl})$, å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II** med en tilsvarende forbindelse som har formelen $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}^2$ i nærværet av en koblingsreagens og en base; eller

15 (d) for en forbindelse med formel **I** hvori R^2 er (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF_3 , (1-4C)hydroksyalkyl eller (3-6C)sykloalkyl som er eventuelt substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, CF_3 , $\text{CO}_2(1-4\text{C alkyl})$ eller CO_2H , å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II** med en tilsvarende forbindelse som har formelen $(\text{R}^2\text{CO})_2\text{O}$ i nærværet av en base; eller

20 (e) for en forbindelse med formel **I** hvori R^2 er (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF_3 , (1-4C)hydroksyalkyl eller (3-6C)sykloalkyl som er eventuelt substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, CF_3 , $\text{CO}_2(1-4\text{C alkyl})$ eller CO_2H , å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II** med en tilsvarende forbindelse som har formelen $\text{HOC}(=\text{O})\text{R}^2$ i nærværet av en koblingsreagens og en base; eller

(f) for en forbindelse med formel **I** hvori R^2 er $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, å omsette en forbindelse med formel **VII**



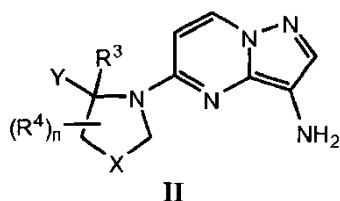
med en forbindelse som har formelen HNR^eR^f i nærværet av en base; eller

25 (g) for en forbindelse med formel **I** hvori R^2 er $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$, å omsette en forbindelse med formel **II** med metyl 2-klor-2-oksoacetat og behandling med et alkalihydroksid for å fremstille en forbindelse med formel **I** hvor R^9 er H; og

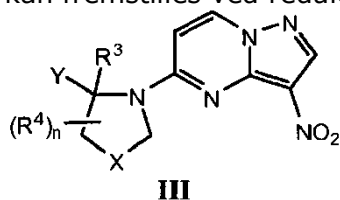
fjerning eller tilsetning av hvilke som helst beskyttelsesgrupper, hvis ønskelig, og dannelsen av et salt hvis ønskelig.

Med henvisning til fremgangsmåtene (a) og (e) inkluderer eksempler på passende koblingsreagenser CDI (karbonyl diimidazol), fosgen og bis(triklormetyl)karbonat. Omsetningen foretas eventuelt i nærværet av en tertiær aminbase, slik som DIEA (diisopropyletylamin). Passende løsemidler inkluderer diklormetan, dikloretan, THF og DMF. Reaksjonen utføres passende ved omgivelsestemperatur.

Forbindelser med formel II

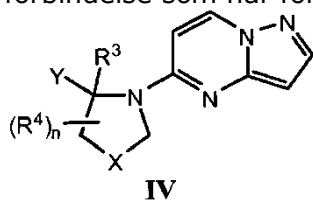


kan fremstilles ved reduksjon av en tilsvarende forbindelse med formel **III**



under standard reduksjonsbetingelser, for eksempel omsetning av en forbindelse med formel **II** med sinkstøv under sure betingelser, slik som i nærværet av NH_4Cl (mettet vandig), HCl eller eddiksyre. Et annet eksempel på slike standard reduksjonsbetingelser inkluderer omsetning av forbindelser med formel **III** under en hydrogenatmosfære i nærværet av en edelmetallkatalysator til tilsvarende forbindelser med formel **II**.

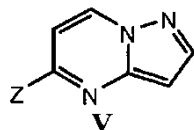
Forbindelser med formel **III** kan fremstilles ved nitrering av en tilsvarende forbindelse som har formelen **IV**



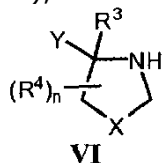
ved anvendelse av standard nitreringsbetingelser kjent for fagmannen, for eksempel ved å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **IV** med

salpetersyre i nærværet av et aktiveringsmiddel slik som TFA eller konsentrert svovelsyre.

Forbindelser med formelen **IV** kan fremstilles ved kobling en tilsvarende forbindelse med formel **V**



hvor Z er en avspaltende gruppe eller atom, slik som et halogen (for eksempel Cl), med en tilsvarende forbindelse som har formelen **VI**



hvor R^3 , R^4 , n , X og Y er som definert heri, i et passende løsemiddel slik som en alkohol (for eksempel n-butanol eller isopropanol), ved forhøyede temperaturer, for eksempel ved temperaturer mellom 100 og 180 °C, for eksempel ved en temperatur på ca. 140 °C. Forbindelser med formel **V** er kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles ved standardfremgangsmåter kjent for fagmannen.

Forbindelser med formelen **II** og **III** antas også å være hittil ukjente og tilveiebringer en ytterligere utførelsesform ifølge denne oppfinnelsen.

Under henvisning til fremgangsmåte (b) inkluderer egnede løsemiddel diklormetan, diklorethan, THF og DMF. Reaksjonen utføres passende ved omgivelsestemperatur.

Under henvisning til fremgangsmåte (c) inkluderer egnede bindingsreagenser HATU, HBTU, TBTU, DCC (N,N'-disykloheksylkarbodiimid), DIEC (1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid) og hvilke som helst andre amidbindingsreagenser som er velkjent for fagmannen. Egnede baser inkluderer tertiæraminbaser slik som diisopropyletylamin (DIEA) og trietylamin. Egnede løsemiddel inkluderer DMF og CH_3CN . Reaksjonen utføres passende ved temperaturer mellom 0 °C og omgivelsestemperatur.

Under henvisning til fremgangsmåte (d) inkluderer egnede baser aminbaser slik som pyridin eller trietylamin, og egnede bindingsreagenser inkluderer HATU, HBTU, TBTU, DCC (N,N'-disykloheksylkarbodiimid), DIEC (1-(3-

dimetylaminopropyl)-3-etylkarboimid) og hvilke som helst andre amidbindingsreagenser som er velkjent for fagmannen. Egnede løsemiddel inkluderer diklormetan og dikloretan. Reaksjonen utføres passende ved temperaturer mellom 0 °C og omgivelsestemperatur.

5

Forbindelsers evne til å virke som TrkA-inhibitorer kan demonstreres ved assayene beskrevet i eksemplene A og B. Forbindelsers evne til å virke som TrkB-inhibitorer kan demonstreres ved assayet beskrevet i eksempel B.

10

Forbindelser med formelen **I** er nyttige for behandling av kronisk og akutt smerte, inkludert smerte assosiert med cancer, kirurgi og benfraktur. Visse forbindelser som er inhibitorer av TrkA og/eller TrkB, kan være nyttige i behandlingen av flere typer av smerte, inkludert inflammatorisk smerte, nevropatisk smerte og smerte assosiert med cancer, kirurgi og benfraktur.

15

Forbindelser med formelen **I** er også nyttige for behandling av cancere, inkludert nevroblastom samt eggstokk-, bukspyttkjertel- og kolorektalcancer.

20

Forbindelser med formelen **I** er også nyttige for behandling av inflammasjon og visse infeksjose sykdommer.

Forbindelser med formelen **I** kan i tillegg også anvendes for å behandle interstitiell cystitt (IC), smertefullt blæresyndrom (PBS), urininkontinens, astma, anoreksi, atopisk dermatitt og psoriasis.

25

Forbindelser med formelen **I** kan også anvendes for å behandle demyelinering og dysmyelinering ved fremme av myelinering, nevronal overlevelse og oligodendrocyttendifferensiering via blokkering av Sp35-TrkA-interaksjon.

30

Forbindelser med formelen **I** som er dobbelte inhibitorer av TrkA og TrkB, kan være nyttige i behandlingen av flere typer av smerte, inkludert inflammatorisk smerte, nevropatisk smerte, kirurgisk smerte og smerte assosiert med cancer.

35

Forbindelser med formelen **I** kan være av terapeutisk verdi for anvendelse i behandlingen av benrelaterte sykdommer (slik som dem som involverer benresorpsjon). Eksempel på benrelaterte sykdommer inkluderer metastatisk bensykdom, behandlingsindusert bentap, osteoporose, revmatoid artritt,

ankyloserende spondylitt, Pagets sykdom og periodontal sykdom. Osteoporose kan tilskrives (1) menopause hos kvinner, (2) aldring hos menn eller kvinner, (3) suboptimal benvekst i barn- og ungdomsårene som resulterte i at maksimal benmasse ikke ble nådd, og/eller (4) bentap som følge av andre sykdomstilstander, spiselidelser, medikamenter og/eller medisinske behandlinger.

Andre osteolytiske sykdommer som kan behandles ifølge den foreliggende oppfinnelsen, er mer lokalisert. Et særlig eksempel er metastatisk tumorindusert osteolyse. I denne tilstanden induserer bencancere eller benmetastaser lokalisert osteolyse som forårsaker smerte, bensvakhet og brudd. Slik lokalisert osteolyse gir også tumorer mulighet til å vokse seg større ved å lage mer rom for dem i benet og frisette vekstfaktorer fra benmatrisen. Cancere som for øyeblikket er kjent for å forårsake tumorindusert osteolyse, inkluderer hematologiske ondartetheter (f.eks. myelom og lymfom) og faste tumorer (f.eks. bryst, prostata, lunge, nyre og skjoldbruskkjertel), hvorav alle betraktes behandlet ved den foreliggende oppfinnelsen.

Som anvendt heri inkluderer betegnelsen behandling profylakse samt behandling av en eksisterende tilstand.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan anvendes i kombinasjon med ett eller flere ytterligere legemiddel som virker ved den samme eller en annen virkemekanisme. Slik parallell behandling kan oppnås ved hjelp av samtidig, suksessiv eller separat administrering av de individuelle komponentene i behandlingen. Eksempel inkluderer antiinflammatoriske forbindelser, steroider (f.eks. deksametason, kortison og flutikason), analgesika slik som NSAID-er (f.eks. aspirin, ibuprofen, indometacin og ketoprofen) og opioider (slik som morfin) og kjemoterapeutiske middel.

Innenfor medisinsk onkologi er det normal praksis å anvende en kombinasjon av forskjellige former for behandling for å behandle hver pasient med cancer. Innenfor medisinsk onkologi kan den andre komponenten i en slik parallell behandling i tillegg til sammensetninger ifølge den foreliggende oppfinnelsen være for eksempel kirurgi, radioterapi, kjemoterapi, signaltransduksjonsinhibitorer og/eller monoklonale antistoffer.

Forbindelsene med formelen **I** kan følgelig administreres i kombinasjon med ett eller flere middel valgt fra mitotiske inhibitorer, alkylerende middel, antimetabolitter, antisens-DNA eller -RNA, interkalerende antibiotika, vekstfaktorinhibitorer, signaltransduksjonsinhibitorer, cellesyklusinhibitorer, 5 enzyminhibitorer, retinoidreseptormodulatorer, proteasominhibitorer, topoisomeraseinhibitorer, modifikatorer av biologisk respons, antihormoner, angiogeneseinhibitorer, cytostatiske middel, antiandrogener, målrettede antistoffer, HMG-CoA-reduktaseinhibitorer og prenyl-proteintransferaseinhibitorer.

10 Betegnelsen "virkningsfull mengde" betyr en mengde av forbindelse som når den administreres til et pattedyr med behov for slik behandling, er tilstrekkelig til å (i) behandle eller forebygge en særlig sykdom, tilstand, eller lidelse som kan behandles med en inhibitor av TrkA og/eller TrkB, (ii) dempe, forbedre eller 15 eliminere ett eller flere symptomer på den særlige sykdommen, tilstanden eller lidelsen, eller (iii) forebygge eller forsinke debuten av ett eller flere symptomer på den særlige sykdommen, tilstanden eller lidelsen beskrevet heri.

20 Mengden av en forbindelse med formelen I som vil tilsvare en slik mengde, vil variere avhengig av faktorer slik som den særlige forbindelsen, sykdomstilstanden og dens alvorlighetsgrad, identiteten (f.eks. vekten) av pattedyret med behov for behandling, men kan ikke desto mindre bestemmes rutinemessig av fagmannen.

25 Betegnelsen "pattedyr" betyr som anvendt heri et varmblodig dyr som har eller står i fare for å utvikle en sykdom beskrevet heri og inkluderer, men er ikke begrenset til, hamstere, hunder, katter, rotter, mus, hamstere og primater, inkludert mennesker.

30 Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan administreres ved hvilken som helst praktisk vei, f.eks. i mage-tarm-kanalen (f.eks. rektalt eller oralt), nesen, lungene, muskulaturen eller vaskulaturen eller transdermalt eller dermalt. Forbindelser kan administreres i en hvilken som helst praktisk administrativ form, f.eks. 35 tabletter, pulvere, kapsler, løsninger, dispergeringer, suspensjoner, siruper, sprayer, stikkpiller, geler, emulsjoner, plastere osv. Slike sammensetninger kan inneholde komponenter som er klassiske i farmasøytiske fremstillinger, f.eks. fortynningsmidler, bærestoffer, pH-modifikasjonsmidler, søtningsmidler, fyllmidler

og ytterligere virkemidler. Hvis parenteral administrering er ønsket, vil sammensetningene være sterile og i en løsnings- eller suspensjonsform som er egnet til injeksjon eller infusjon. Slike sammensetninger danner et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen.

5

Ifølge et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning, som omfatter en forbindelse med formelen **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som definert heri ovenfor. I én utførelsesform inkluderer den farmasøytiske sammensetningen forbindelsen med

10

formelen **I** sammen med en farmasøytisk akseptabel fortynner eller bærer.

Ifølge et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse med formelen **I** eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i terapi, slik som behandlingen av en tilstand som kan behandles med en inhibitor

15

eller TrkA og/eller TrkB, slik som en TrkA-og/eller TrkB-mediert tilstand, slik som én eller flere tilstander beskrevet heri.

I én utførelsesform er forbindelsen ifølge oppfinnelsen valgt fra en hvilken som helst av:

20

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid;

(R)-3-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,1-dimetylurea;

25

(R)-1-tert-butyl-3-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)urea;

(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-fenylurea;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)isobutyramid;

30

(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-karboksamid;

(R)-N-(5-(4,4-difluor-2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid;

35

(R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid;

- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morfolin-4-karboksamid;
- N-(5-(2-(3-fluorfenyl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksyazetidin-1-karboksamid;
- 5 (R)-N-(5-(2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksyazetidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksyazetidin-1-karboksamid;
- 10 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morfolin-4-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksypyrrrolidin-1-karboksamid;
- (3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3,4-dihidroksypyrrrolidin-1-karboksamid;
- 15 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metoksyazetidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksy-3-metylazetidin-1-karboksamid;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-(4-fluorfenyl)urea;
- 20 (R)-1-(4-klorfenyl)-3-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)urea;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-(4-metoksyfenyl)urea;
- 25 (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metoksyazetidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksy-3-metylazetidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morfolin-4-karboksamid;
- 30 (S)-tert-butyl 4-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-2-metylpiperazin-1-karboksylat;

- (S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-isopropylpiperazin-1-karboksamid;
- 5 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-etyl piperazin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-metyl piperazin-1-karboksamid;
- 10 N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3,5-dimetyl piperazin-1-karboksamid;
- (S)-tert-butyl 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-2-metyl piperazin-1-karboksylat;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metyl piperazin-1-karboksamidhydroklorid;
- 15 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid;
- (R)-metyl-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)syklopropankarboksylat;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)syklopropankarboksylsyre;
- 20 (S)-N-(5-((R)-2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrrolidin-1-karboksamid;
- 25 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- 30 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;

- (R)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-hidroksypiperidin-1-karboksamid;
- 5 (R)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksypiperidin-1-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksypiperidin-1-karboksamid;
- 10 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pivalamid;
- (R)-tert-butyl 3-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)azetidin-1-karboksylat;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)azetidin-3-karboksamid;
- 15 (R)-tert-butyl 4-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-4-metylpiperidin-1-karboksylat;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-hidroksy-2-metylpropanamid;
- 20 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(trifluormetyl)syklopropankarboksamid;
- (R)-1-cyano-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)syklopropankarboksamid;
- 25 (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-metylpyrrolidin-2-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-fluor-2-metylpropanamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-(isopropylamino)tiazol-4-karboksamid;
- 30 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-metyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanamid;

- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metylpirazin-2-karboksamid;
- 5 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metylpikolinamid;
- 10 (R)-5-klor-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid;
- (R)-4-klor-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpikolinamid;
- 15 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksy-2,2-dimetylpropanamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-hidroksysyklopropankarboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-metyl-2-(metylamino)propanamid;
- 20 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyrimidin-2-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid;
- 25 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpikolinamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-4-karboksamid;
- (R)-6-klor-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid;
- 30 (R)-4-(etylsulfonamido)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)benzamid;

- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;
- 5 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metoksypikolinamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)nikotinamid;
- 10 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)isonikotinamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metylnikotinamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-metoksynikotinamid;
- 15 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylisonikotinamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metylpyrazin-2-karboksamid;
- 20 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-1H-imidazol-2-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- 25 (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksypiperidin-1-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksypiperidin-1-karboksamid;
- 30 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluorpyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksypyrrolidin-1-karboksamid;

- (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluorpyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- 5 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-oksa-5-azabisyklo[2,2,1]heptan-5-karboksamid;
- 10 (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksysyklopentankarboksamid;
- (1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksysyklopentankarboksamid;
- 15 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksysyklobutankarboksamid;
- (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N²,N²-dimetyloksalamid;
- 20 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N²-metyloksalamid;
- (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)oksalamid;
- (R)-N¹-syklopropyl-N²-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)oksalamid;
- 25 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-(3-hydroksyazetidin-1-yl)-2-oksoacetamid;
- N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-((S)-3-hydroksypyrrolidin-1-yl)-2-oksoacetamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-morfolino-2-oksoacetamid;
- 30 (R)-metyl 2-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylamino)-2-oksoacetat;

(R)-2-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylamino)-2-oksoeddiksyre;

og salter derav.

- 5 Særlige eksempel på salter av ovenstående forbindelser inkluderer hydrogensulfatsalter, hydrokloridsalt og trifluoracetatsalter.

Eksempler

- 10 Følgende eksempel illustrerer oppfinnelsen. I eksemplene beskrevet nedenfor er alle temperaturer anført i grader Celsius, med mindre noe annet er angitt. Reagenser ble kjøpt fra kommersielle leverandører slik som Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI eller Maybridge og ble anvendt uten videre rensing, med mindre noe annet er angitt. Tetrahydrofuran (THF), diklormetan (DCM, metylenklorid), toluen og dioksan ble kjøpt fra Aldrich i Sure/Seal™-flasker og
- 15 anvendt slik som mottatt.

- Reaksjonene anført nedenfor ble generelt utført under et positivt trykk av nitrogen eller argon eller med et tørkerør (med mindre noe annet er angitt) i vannfrie løsemiddel, og reaksjonskolbene ble typisk tilpasset med gummipropper
- 20 for introduksjon av substrater og reagenser via sprøyte. Glasstøyet var ovns- og/eller varmetørket.

- Kolonnekromatografi ble utført på et Biotage-system (produsent: Dyax Corporation) som har en silikagel- eller C-18-basert reversfasekolonne, eller på
- 25 et silikabasert SepPak-rør (Waters).

Akronymene i eksemplene har følgende betydning:

CDI	karbonyldiimidazol
DIEA	diisopropyletylamin
DCM	diklormetan
DME	dimetoksyetan
DMF	dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoksid

HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroniumheksafluorfosfat
PS-DMAP	polystyrenbundet dimetylaminopyridin
TFA	trifluoreddiksyre

Eksempel A

TrkA ELISA-assay

5

Et enzymbundet immunsorberende assay (ELISA) ble anvendt for å vurdere TrkA-kinaseaktivitet i nærvær av inhibitorer. Immulon 4HBX 384-brønners mikrotiterplater (Thermo delenr. 8755) ble overtrukket med en 0,025 mg/ml løsning av poly (Glu, Ala, Tyr; 6:3:1; Sigma P3899). Forskjellige konsentrasjoner av testforbindelse, 2,5 nM TrkA (Invitrogen Corp., histidintagget rekombinant human TrkA, cytoplasmisk domene) og 500 µM ATP ble inkubert i 25 minutter ved omgivelsestemperatur i de overtrukne platene under risting. Assaybufferen besto av 25 mM MOPS pH 7,5, 0,005 % (volum/volum) Triton X-100 og 5 mM MgCl₂. Reaksjonsblandingen ble fjernet fra platen ved vasking med PBS inneholdende 0,1 % (volum/volum) Tween 20. Det fosforylerte reaksjonsprodukt ble detektert ved anvendelse av 0,2 µg/ml av et fosfotyrosinspesifikk monoklonalt antistoff (klon PY20) konjugert til pepperrotperoksidase i kombinasjon med TMB-peroksidasesubstratsystemet (KPL). Etter tilsetning av 1 M fosforsyre ble den kromogene substratfargestyrken kvantitert via absorbans ved 450 nm. IC₅₀-verdier ble beregnet ved anvendelse av enten en 4- eller 5-parameters logistisk kurvetilpasning.

10

15

20

25

I dette assayet hadde forbindelser ifølge oppfinnelsen en gjennomsnittlig IC₅₀ under 1000 nM. Visse forbindelser hadde en gjennomsnittlig IC₅₀ under 100 nM. Tabell 1 tilveiebringer spesifikke IC₅₀-verdier for forbindelser ifølge denne oppfinnelsen når de testes i dette assayet.

Tabell 1

Eksempelnr.	TrkA Elisa-enzym IC₅₀ (nM)
1	20,7
2	15,8
3	22,2
4	5
5	12,1
6	19,2
7	77,5
8	13,7
9	820,8
10	187,9
11	171
12	26,5
13	32,2
14	9,7
15	13,3
16	27,5
17	19,7
18	4,6
19	10,1
20	4,8
21	27,9
22	11,5
23	41,7
24	55
25	82,3

Eksempelnr.	TrkA Elisa-enzym IC₅₀ (nM)
26	45
27	106,7
28	57,4
29	98
30	153,7
31	88,3
32	115,6
33	4,7
34	98,2
35	20,2
36	18
37	8,7
38	85,5
39	25,7
40	30,8
41	4,1
42	28,3
43	11,7
44	13,4
45	6,3
46	37,3
47	190,3
48	15,3
49	29,2
50	12,4
51	5,2
52	4,2

Eksempelnr.	TrkA Elisa-enzym IC₅₀ (nM)
53	31
54	14,2
55	3,1
56	14,4
57	2,2
58	3,1
59	1,7
60	4,2
61	4
62	4
63	1,7
64	7,5
65	16,5
66	52,5
67	3
68	4
69	6,2
70	55,6
71	3,5
72	45,5
73	8,5
74	15,3
75	7,4
76	53,3
77	71,8
78	47
79	5,7

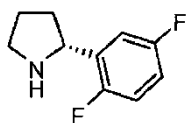
Eksempelnr.	TrkA Elisa-enzym IC₅₀ (nM)
80	320,2
81	8
82	6,6
83	35,4
84	3,2
85	5,7
86	14
87	14,6
88	156,1
89	896,1
90	11,3
91	10,2
92	107,4
93	28,5
94	20,3
95	42,5
96	27,4
97	47,45
98	7,65
99	4,65
100	15,85
101	10,1
102	12,75
103	82,4
104	7,65
105	4,7

Eksempel B

TrkA og TrkB Omnia-assay

- 5 Trk-enzymatisk selektivitet ble vurdert ved anvendelse av Omnia™-kinaseassayreagenser fra Invitrogen Corp. Enzym (enten TrkA eller TrkB fra Invitrogen Corp.) og testforbindelse (forskjellige konsentrasjoner) ble inkubert i 10 minutter ved omgivelsestemperatur i en 384-brønners hvit polypropylenplate (Nunc katalognr. 267462). Omnia Tyr-peptid nr. 4 (for TrkA) eller nr. 5 (for
- 10 TrkB) samt ATP ble deretter tilsatt i platen. Sluttkonsentrasjonene var som følger: 20 nM enzym, 500 µM ATP for TrkA-assay eller 1 mM ATP for TrkB-assay, 10 µM peptidsubstrat. Assaybufferen besto av 25 mM MOPS pH 7,5, 0,005 % (volum/volum) Triton X-100 og 5 mM MgCl₂. Produksjonen av fosforylert peptid ble overvåket kontinuerlig i 70 minutter ved anvendelse av en Molecular Devices
- 15 FlexStation II^{38a}-mikroplateleser (magnetisering = 360 nm; stråling = 485 nm). Initielle rater ble beregnet på grunnlag av progresjonskurvene. IC₅₀-verdier ble deretter beregnet på grunnlag av disse ratene ved anvendelse av enten en 4- eller 5-parameters logistisk kurvetilpasning.
- 20 I dette assayet hadde forbindelser ifølge oppfinnelsen en gjennomsnittlig IC₅₀ under 1000 nM. Visse forbindelser hadde en gjennomsnittlig IC₅₀ under 100 nM.

Preparat A



Fremstilling av (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin

- Trinn A: Fremstilling av (R)-tert-butyl 2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-karboksylat: En løsning av tert-butylpyrrolidin-1-karboksylat (20 g, 116,8 mmol) og (-)-spartein (32,9, 140 mmol) i MTBE (360 ml) ble avkjølt til -78 °C og sek-
- 30 BuLi (100 ml, 140 mmol, 1,4 M i sykloheksan) ble innført dråpevis via kanyle, idet den interne temperaturen ble holdt under -70 °C. Den resulterende

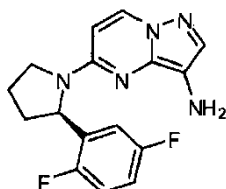
løsningen ble omrørt i 3 timer ved -78°C , fulgt av å tilsette en løsning av ZnCl_2 (93,4 ml, 93,4 mmol, 1M i Et_2O) dråpevis med hurtig omrøring, idet den interne temperaturen ble holdt under -65°C . Den resulterende lyse suspensjonen ble omrørt ved -78°C i 30 minutter og deretter oppvarmet til omgivelsestemperatur. Den resulterende blandingen ble lastet med 2-brom-1,4-difluorbenzen (14,5 ml, 128 mmol), etterfulgt av $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,31 g, 5,8 mmol) og $t\text{-Bu}_3\text{P-HBF}_4$ (2,03 g, 7,0 mmol) i én porsjon. Etter omrøring natten over ved omgivelsestemperatur ble 10,5 ml NH_4OH -løsning tilsatt og reaksjonen ble omrørt i enda en time. Den resulterende slurryen ble filtrert gjennom CELITE og vasket med Et_2O (1 l). Filtratet ble vasket med HCl (0,5 L, 1M aq.) og saltløsning. Det organiske sjiktet ble filtrert og konsentrert og det ubearbeidede produktet ble rensert ved silikakolonnekromatografi, eluerende med 5–10 % EtOAc /heksan for å gi produkt (R)-tert-butyl 2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-karboksylat som gul olje (23,9 g, 72 % utbytte).

Trinn B: Fremstilling av (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin: (R)-tert-butyl 2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-karboksylat (23,9 g, 84,4 mmol) ble tilsatt 56,2 ml 4N HCl (dioksan). Etter omrøring ved omgivelsestemperatur i 2 timer ble 200 ml eter tilsatt og blandingen ble omrørt i 10 minutter. Den resulterende slurryen ble filtrert for å gi hydrokloridsaltet av produktet som et hvitt faststoff (17,2 g). For å oppnå den frie basen ble HCl -saltproduktet dispergert i en blanding av EtOAc (200 ml) og NaOH -løsning (100 ml, 2 N aq.) Sjiktene ble separert og det vandige sjiktet ble ekstrahert med EtOAc . De kombinerte organiske ekstraktene ble filtrert og konsentrert for å gi det ønskede produktet som en væske (13,2 g, 85 % utbytte).

Trinn C: Bestemmelse av enantiomerisk overskudd (ee %) av (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin: En etanolløsning av (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin ble tilsatt overskytende N-(2,4-dinitro-5-fluorfenyl)-L-alanin amid (FDAA, Marfey's reagens). Blandingen ble oppvarmet til reflux i ca. to minutter. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med acetonitril og injisert i HPLC (YMC ODS-AQ 4,6 × 50 mm 3 μm 120Å.kolonne; mobil fase: 5–95 % løsemiddel B i A; løsemiddel A: H_2O / 1 % IPA/ 10 mM ammoniumacetat og løsemiddel B: ACN/1 % IPA/10 mM ammoniumacetat; strømningshastighet: 2 ml/min) for å bestemme det enantiomere overskuddet av produktet ved beregning toppområdene av de to diastereomere derivatene som ble dannet. En 1:1 racemisk prøve ble fremstilt ifølge den samme fremgangsmåten beskrevet

heri, idet (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin erstattes med (rac)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin. Ee-% av produktet oppnådd som beskrevet over ble bestemt til å være > 93 %.

5 Preparat B



Fremstilling av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin

10

Trinn A: Fremstilling av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin: I et trykkreaksjonsrør ble det tilsatt 5-klorpyrazolo[1,5-a]pyrimidin (4,2 g, 27 mmol), (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin (preparat A; 5,3 g, 29 mmol), vannfritt n-butanol (5 ml, 55 mmol) og DIEA (9,5 ml, 55 mmol). Den gulaktige suspensjonen ble forseglet og oppvarmet i et oljebad (160 °C) natten over. Reaksjonen ble avkjølt til omgivelsestemperatur, fortynnet med EtOAc (250 ml) og filtrert under skylling faststoffet med EtOAc. Filtratet (330 ml) ble vasket med vann (2 × 150 ml), saltløsning (100 ml), konsentrert og rensset ved silikakromatografi, eluerende med 2:1 EtOAc/heksan for å gi produktet som et lyst gulaktig faststoff (5,6 g, 68 % utbytte).

15

20

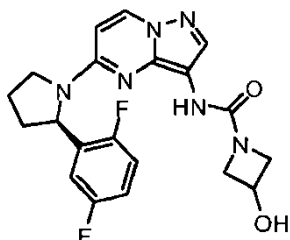
25

30

Trinn B: Fremstilling av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyrimidin: (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (3,3 g, 10,99 mmol), ble løst i 25 ml TFA ved omgivelsestemperatur for å gi en klar, gulaktig løsning, deretter ble salpetersyre (3,434 ml, 54,94 mmol) tilsatt dråpevis i løsningen med hurtig omrøring. Etter tilsetning ble reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 15 minutter ved omgivelsestemperatur, deretter stanset ved å helle over i is med hurtig omrøring. Den resulterende gulaktige suspensjonen ble filtrert, skylt med vann, deretter faststoffet ble trituret med MeOH (50 ml, med kortvarig sonisering) og vakuumfiltrert for å gi det rene produktet som et fint offwhite pulver (2,2 g, 58 % utbytte).

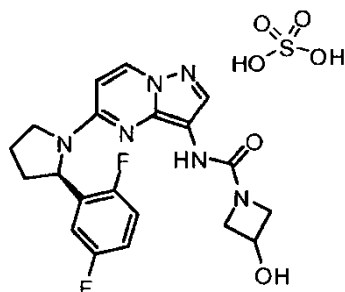
Trinn C: Fremstilling av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: En gulaktig løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (2,3 g, 6,66 mmol) i en 1:1-blanding av MeOH/DCM (30 ml/30 ml) ble tilsatt sinkstøv (4,36 g, 66,6 mmol) [<10 mikron, Aldrich] under omrøring. Mettet NH_4Cl vandig løsning (30 ml) ble tilsatt dråpevis i denne suspensjonen med hurtig omrøring. Etter at tilsetning av NH_4Cl var fullført, ble reaksjonsblandingen tillatt å avkjøles til omgivelsestemperatur og omrørt i ytterligere 15 minutter. Reaksjonen ble fortynnet med DCM (50 ml) og filtrert gjennom et GF/F paper under skylling av den våte kaken med DCM. Det organiske sjiktet av filtratet ble separert og det vandige sjiktet ble ekstrahert med DCM (2 x 50 ml). De organiske sjiktene ble kombinert, vasket med saltløsning (100 ml), tørket over Na_2SO_4 og konsentrert, for å tilveiebringe det grunnleggende rene produktet som et brunaktig, skumaktig faststoff (2,08 g, 99 % utbytte), som ble anvendt uten ytterligere rensing.

Eksempel 1



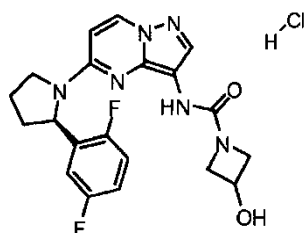
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid

En DCM (1,0 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 50 mg, 0,16 mmol) ble tilsatt CDI (39 mg, 0,24 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble azetidin-3-ol hydroklorid (35 mg, 0,32 mmol) [anskaffet fra Oakwood] tilsatt i én porsjon, fulgt av tilsetning av DIEA (0,083 ml, 0,48 mmol). Etter omrøring i 5 minutter ble reaksjonen konsentrert og direkte renses ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 48 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (66 mg, 100 % utbytte). MS (apci) $m/z = 415,2$ ($M+H$).

Eksempel 1A

5 **(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid sulfat**

I en løsning av (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid (44 mg, 0,11 mmol) i metanol (3 ml) ble det ved omgivelsestemperatur tilsatt svovelsyre i metanol (531 µl, 0,11 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 30 minutter, deretter konsentrert for å tilveiebringe (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid sulfat (38 mg, 0,074 mmol, 70 % utbytte) som et gult faststoff.

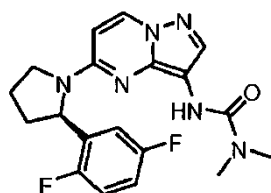
Eksempel 1B

20 **(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid hydroklorid**

I en metanol (1 ml)-løsning av (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid (5,2 mg,

0,013 mmol) ble tilsatt HCl som en løsning er dioksan (30 µl). Etter 30 minutter ble reaksjonen konsentrert for å tilveiebringe (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamidhydroklorid (5,7 mg, 0,013 mmol, 101 % utbytte) som et gult faststoff.

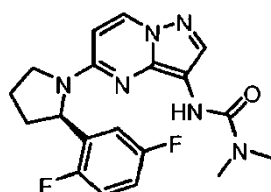
Eksempel 2



(R)-3-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,1-dimetylurea

I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 30 mg, 0,095 mmol) ble det tilsatt CDI (31 mg, 0,19 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble dimetylamin (0,095 ml × 2 N THF, 0,19 mmol) tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter, deretter konsentrert og resten ble direkte rensed ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 60 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (33 mg, 90 % utbytte). MS (apci) m/z = 387,2 (M+H).

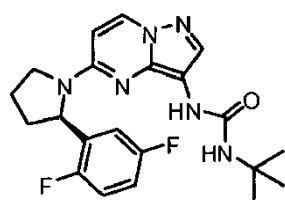
Eksempel 2A



(R)-3-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,1-dimetylurea hydroklorid

I en metanol (1 ml)-løsning av (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,1-dimetylurea (8,5 mg, 0,022 mmol) ble det tilsatt HCl som en løsning er dioksan (30 μ l). Etter 30 minutter ble reaksjonen konsentrert for å tilveiebringe (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,1-dimetylurea hydroklorid (6,7 mg, 0,016 mmol, 72 % utbytte) som et gult faststoff.

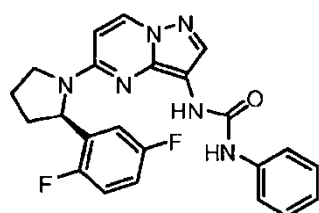
Eksempel 3



(R)-1-tert-butyl-3-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)urea

I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 25 mg, 0,079 mmol) ble det dråpevis tilsatt 2-isocyanato-2-metylpropan (9,4 mg, 0,095 mmol) ved omgivelsestemperatur, fulgt av tilsetning av DIEA (0,028 ml, 0,16 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 4 timer, deretter konsentrert og resten ble direkte rensed ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 65 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (27 mg, 82 % utbytte). MS (apci) m/z = 415,1 ($M+H$).

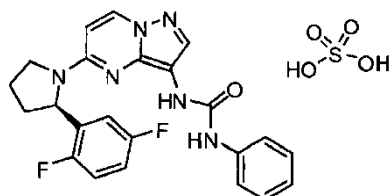
Eksempel 4



(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-fenylurea

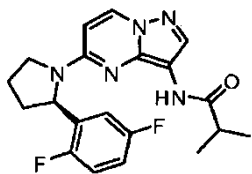
I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 25 mg, 0,079 mmol) ble det dråpevis tilsatt isocyanatobenzen (19 mg, 0,16 mmol) ved omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter, deretter konsentrert og resten ble direkte rensert ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 60 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (30 mg, 87 % utbytte). MS (apci) $m/z = 435,2$ (M+H).

Eksempel 4A



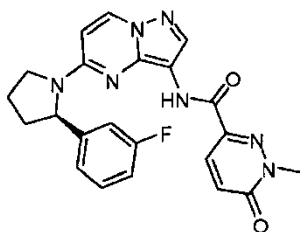
(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-fenylureasulfat

I en løsning av (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-fenylurea (10,1 mg, 0,0232 mmol) i metanol (0,5 ml) ble det ved omgivelsestemperatur tilsatt svovelsyre i metanol (232 μ l, 0,0232 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 30 minutter, deretter konsentrert for å tilveiebringe (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-fenylurea sulfat (12 mg, 0,0225 mmol, 96,9 % utbytte) som et gult faststoff.

Eksempel 5

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)isobutyramid

EN DCM (0,5 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 20 mg, 0,063 mmol) ble avkjølt i et isbad, fulgt av dråpevis tilsetning av isosmørsyreanhydrid (11,0 mg, 0,070 mmol) og pyridin (10 mg, 0,12 mmol). Reaksjonen ble tillatt å varmes opp til omgivelsestemperatur og omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble direkte renses ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 60 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig, skumaktig faststoff (17 mg, 71 %). MS (apci) $m/z = 386,2$ (M+H).

Eksempel 6

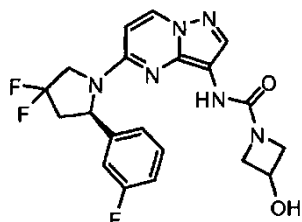
(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-karboksamid

Trinn A: Fremstilling av (R)-5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: Fremstilt ifølge fremgangsmåten for preparat B ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin i trinn A med (R)-2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin.

Trinn B: Fremstilling av (R)-2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin: Fremstilt ved fremgangsmåten for preparat A ved å erstatte 2-brom-1,4-difluorbenzen med 1-brom-3-fluorbenzen i trinn A.

- 5 Trinn C: Fremstilling av (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-karboksamid: En blanding av (R)-5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (30 mg, 0,10 mmol), 1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-karboksylsyre (34 mg, 0,22 mmol) og HATU (84 mg, 0,22 mmol) ble tilsatt 0,8 ml DMF for å fremstille en løsning. Etter avkjøling i et isbad i 10 minutter ble DIEA (0,053 ml, 0,30 mmol) tilsatt reaksjonen dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å oppvarmes til omgivelsestemperatur og omrørt natten over. Den resulterende fine, gulaktige suspensjonen fra reaksjonsblandingen ble filtrert, skylt med først DMF og deretter eter, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (14,4 mg, 33 % utbytte). MS (apci) m/z = 434,2 (M+H).
- 10
- 15

Eksempel 7



- 20 **(R)-N-(5-(4,4-difluor-2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid**

Trinn A1–A6: Fremstilling av (R)-4,4-difluor-2-(3-fluorfenyl)-pyrrolidin:

- 25 Trinn A1. Fremstilling av (R)-3-(tert-butyldimetylsilyloksy)-5-(3-fluorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol: (3-fluorfenyl)magnesumbromid (203,2 ml × 0,5 M eter, 102 mmol) ble langsomt tilsatt (via sprøyte) i en løsning av (R)-3-(tert-butyldimetylsilyloksy)-4-klorbutannitril (9,5 g, 40,6 mmol) i 120 ml MTBE. Reaksjonen ble omrørt i to timer og deretter ble DME (35 ml) langsomt tilsatt i løpet av 15 minutter, etterfulgt av EtOH (23 ml). Etter omrøring i natten over ble saltløsning og 1 M NaOH (50 ml hver) tilsatt reaksjonen. Etter omrøring i en time
- 30

ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom Celite, idet faststoffet ble skylt med EtOAc. Filtratet ble vasket med 1 N NaOH og saltløsning, filtrert gjennom faseseparator-filterpapir og konsentrert, for å gi det ubearbeidede produktet, hvilket ble brakt til det neste trinnet uten ytterligere rensing (12,8 g, 107 % utbytte).

5

Trinn A2. Fremstilling av (3R,5R)-5-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-3-ol: (R)-3-(tert-butyldimetylsilyloksy)-5-(3-fluorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol (5,0 g, 17,0 mmol) ble løst i 50 ml metanol og 10 ml AcOH og avkjølt til -40 °C. NaBH₄ (1,6 g, 43 mmol) ble langsomt tilsatt i små porsjoner. Reaksjonen ble tillatt å varmes til omgivelsestemperatur. Det meste av løsningsmidlet ble fjernet ved rotasjonsinndamping. Reaksjonen ble tatt opp i 200 ml EtOAc, vasket med 1 N NaOH og filtrert gjennom faseseparator-filterpapir og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble tatt opp i 20 ml 2 N HCl i dioksan. Reaksjonen ble konsentrert, tatt opp i 200 ml EtOAc, vasket med 1 N NaOH, filtrert og konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet, hvilket ble brakt til det neste trinnet uten ytterligere rensing (2,93g, 95 % utbytte).

10

15

Trinn A3. Fremstilling av (2R,4R)-tert-butyl 2-(3-fluorfenyl)-4-hydroksypyrrolidin-1-karboksylat: En blanding av (3R,SR)-5-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-3-ol (3,4 g, 18,8 mmol), di-tert-butyl dikarbonat (4,91 g, 22,5 mmol) og PS-DMAP (2,29 g, 18,8 mmol) ble tilsatt 100 ml DCM og 50 ml THF, og reaksjonen fikk bli stående til i en uke med periodisk soniseringsbehandling. Blandingen ble filtrert, konsentrert og renses ved silikakolonnekromatografi, eluerende med 2–10 % MeOH/DCM for å gi det rene produktet (4 g, 76 % utbytte).

20

25

Trinn A4. Fremstilling av (R)-tert-butyl 2-(3-fluorfenyl)-4-okso-pyrrolidin-1-karboksylat: (2R,4R)-tert-butyl 2-(3-fluorfenyl)-4-hydroksypyrrolidin-1-karboksylat (1,4 g, 4,98 mmol) og Dess-Martin-periodinan (2,53 g, 5,97 mmol) ble blandet i 50 ml DCM og omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. For bearbeiding ble 20 ml 1N NaOH tilsatt reaksjonen og omrørt i 30 minutter, fulgt av tilsetning av 20 ml saltløsning. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med flere porsjoner av DCM. De kombinerte organiske ekstraktene ble filtrert gjennom et faseseparatorfilterpapir, konsentrert og renses ved reversfasekromatografi, eluerende med 20–70 % acetonitril/vann for å gi produktet som gul olje (600 mg, 43 % utbytte.)

30

35

Trinn A5. Fremstilling av (R)-tert-butyl 4,4-difluor-2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-karboksylat: (R)-tert-butyl 2-(3-fluorfenyl)-4-oksopyrrolidin-1-karboksylat (200 mg, 0,72 mmol) og Bis(2-metoksyetyl)aminosvovelftrifluorid (238 mg, 1,07 mmol) ble blandet i 25 ml DCM og omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. For bearbeiding ble 5 ml 1N NaOH tilsatt og reaksjonen omrørt i 30 minutter. Reaksjonen ble filtrert gjennom Celite under skylning med DCM. Saltløsning (2 ml) ble tilsatt filtratet og blandingen ble filtrert gjennom en Biotage Faseseparator-fritte under vasking med flere porsjoner av DCM. De kombinerte organiske ekstraktene ble konsentrert og renses ved reversfase-kromatografi, eluerende med 20–90 % acetonitril/vann for å gi produktet som klar olje (180 mg, 83 %).

Trinn A6. Fremstilling av (R)-4,4-difluor-2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin: (R)-tert-butyl 4,4-difluor-2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-karboksylat (180 mg, 0,6 mmol) i et trykkreaksjonsrør ble tilsatt en løsning av HCl (2 ml, 4 N dioksan, 8 mmol), deretter ble reaksjonen forseglest og oppvarmet ved 60 °C i 4 timer. For bearbeiding ble reaksjonen helt i en blanding av is og 1 M NaOH og ekstrahert med flere porsjoner av EtOAc. De kombinerte organiske ekstraktene ble filtrert gjennom et faseseparatorfilterpapir og konsentrert, for å gi sluttproduktet som klar olje, som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing.

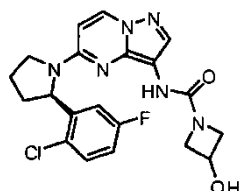
Trinn B: Fremstilling av (R)-5-(4,4-difluor-2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: Fremstilt ifølge fremgangsmåten for preparat B ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin i trinn 1 med (R)-4,4-difluor-2-(3-fluorfenyl)-pyrrolidin.

Trinn C: Fremstilling av (R)-N-(5-(4,4-difluor-2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid: I en DCM (0,7 ml)-løsning av (R)-5-(4,4-difluor-2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (25 mg, 0,074 mmol) ble det tilsatt CDI (18 mg, 0,11 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble azetidin-3-ol hydroklorid (16 mg, 0,15 mmol) tilsatt i én porsjon, fulgt av tilsetning av DIEA (0,039 ml, 0,22 mmol). Reaksjonen ble omrørt natten over, deretter konsentrert, og resten ble direkte renses ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 45 % acetonitril/vann for å gi

sluttproduktet som en gulaktig olje (15 mg, 48 % utbytte). MS (apci) m/z = 433,1 (M+H).

Eksempel 8

5



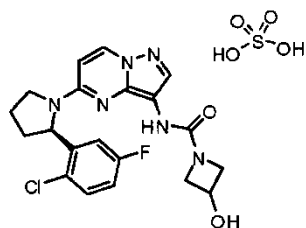
(R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid

10 Trinn A: Fremstilling av (R)-5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: Fremstilt ifølge fremgangsmåten for preparat B ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin i trinn 1 med (R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin.

15 Trinn B: Fremstilling av (R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin: Fremstilt ved fremgangsmåten for preparat A ved å erstatte 2-brom-1,4-difluorbenzen med 2-brom-1-klor-4-fluorbenzen i trinn A.

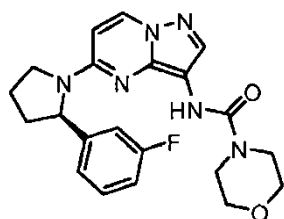
20 Trinn C: Fremstilling av (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid: I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (30 mg, 0,090 mmol) ble det tilsatt CDI (29 mg, 0,18 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble azetidin-3-ol hydroklorid (20 mg, 0,18 mmol) tilsatt i én porsjon, fulgt av tilsetning av DIEA (0,047 ml, 0,27 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før den ble konsentrert og direkte renses ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 50 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (33 mg, 85 % utbytte). MS (apci) m/z = 431,1 (M+H).

30

Eksempel 8A

(R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid

I en løsning av (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid (11,1 mg, 0,0258 mmol) i metanol (1 ml) ble det ved omgivelsestemperatur tilsatt svovelsyre i metanol (258 µl, 0,0258 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 30 minutter, deretter konsentrert for å tilveiebringe (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamidsulfat (10 mg, 0,0189 mmol, 73,4 % utbytte) som et gult faststoff.

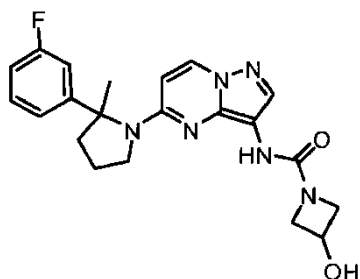
Eksempel 9

(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morfolin-4-karboksamid

Trinn A: Fremstilling av (R)-5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: Fremstilt ifølge fremgangsmåten for preparat B ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin i trinn A med (R)-2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin.

Trinn B: Fremstilling av (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morfolin-4-karboksamid: I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (50 mg, 0,17 mmol) ble det tilsatt CDI (41 mg, 0,25 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble morfolin (22 mg, 0,25 mmol) tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før den ble konsentrert og direkte renses ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 54% acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (69 mg, 100% utbytte). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

Eksempel 10



N-(5-(2-(3-fluorfenyl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid

Trinn A: Fremstilling av tert-butyl 4-(3-fluorfenyl)-4-oksobutylkarbamat: I en rundbunnet kolbe ble det lastet tert-butyl 2-oksopyrrolidin-1-karboksylat (2,2 g, 11,9 mmol) og THF (25 ml). Blandingen ble avkjølt til -78 °C først, etterfulgt av langsom tilsetning av (3-fluorfenyl)magnesumbromid (17,8 ml, 17,8 mmol, 1,0 M løsning i THF) i løpet av 15 minutter. Blandingen ble omrørt i 3 timer, mens badtemperaturen steg fra -78 °C til -10 °C. Reaksjonen ble stanset ved dråpevis tilsetning av 1N HCl (2 ml) og oppvarmet til omgivelsestemperatur, fulgt av tilsetning av EtOAc og vann. Etter separering av det organiske sjiktet ble det vandige sjiktet ekstrahert tre ganger med EtOAc. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert for å gi produktet som en klar olje.

Trinn B: Fremstilling av 5-(3-fluorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol: Ubearbeidet tert-butyl 4-(3-fluorfenyl)-4-oksobutylkarbamat ble løst i 10 ml CH₂Cl₂ først, fulgt av

tilsetning av 10 ml 4N HCl (dioksan). Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 4 timer og filtrert for å gi HCl-saltet av det ønskede produktet som et hvitt faststoff (~ 2 g). For å oppnå produktet som fri base ble EtOAc og mettet NaHCO₃ (aq.)- løsning tilsatt HCl-saltet av produktet. Etter separering av det organiske sjiktet ble det vandige sjiktet ekstrahert tre ganger med EtOAc. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert for å gi 5-(3-fluorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol (1,46 g, 75 %).

Trinn C: Fremstilling av 2-(3-fluorfenyl)-2-metylpyrrolidin: En løsning av 5-(3-fluorfenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol (6,1 g, 37,4 mmol) i 100 ml THF ble avkjølt til -78 °C, og bortrifluoriddietylerat (9,47 ml, 74,8 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 5 minutter. Den resulterende blakkede reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 40 minutter. MeLi (1,6 M i dietyler, 46,7 ml, 74,8 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter. Blandingen ble omrørt ved -78 °C i ytterligere 2 timer, deretter oppvarmet til omgivelsestemperatur natten over. For bearbeiding ble vann og EtOAc tilsatt reaksjonsblandingen, og det vandige sjiktet ble surgjort med HCl-løsning. Etter separering og kassering av det organiske sjiktet ble det vandige sjiktet gjort basisk med NaOH (6 N, aq.) til pH = 12 og ekstrahert to ganger med EtOAc. De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert for å få en blanding av det ønskede produktet (2-(3-fluorfenyl)-2-metylpyrrolidin) og utgangsmateriale (4,3 g, 1,3:1 av det ønskede produktet:utgangsmateriale, 37 % utbytte). Råproduktet ble brukt i neste trinn uten noen ytterligere rensing.

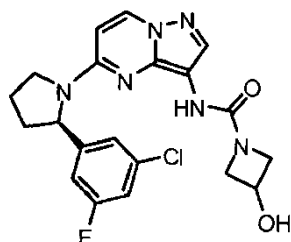
Trinn D: Fremstilling av 5-(2-(3-fluorfenyl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: Fremstilt ifølge fremgangsmåten for preparat B ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin i trinn 1 med 2-(3-fluorfenyl)-2-metylpyrrolidin.

Trinn E: Fremstilling av N-(5-(2-(3-fluorfenyl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid: I en DCM (0,7 ml)-løsning av 5-(2-(3-fluorfenyl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (25 mg, 0,08 mmol) ble det tilsatt CDI (20 mg, 0,12 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i en time ble azetidin-3-ol hydroklorid (20 mg, 0,12 mmol) tilsatt i én porsjon, fulgt av tilsetning av DIEA (0,028 ml, 0,16 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 30 minutter før den ble konsentrert og direkte renses ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende

med 0 til 60 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som en gulaktig olje (18 mg, 55 % utbytte). MS (apci) $m/z = 411,2$ (M+H).

Eksempel 11

5



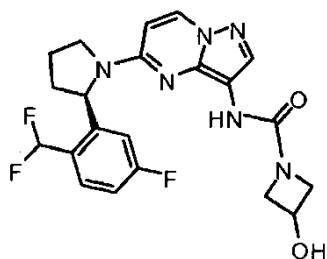
(R)-N-(5-(2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid

10 Trinn A: Fremstilling av (R)-5-(2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: Fremstilt ifølge fremgangsmåten for preparat B ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin i trinn A med (R)-2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin.

15 Trinn B: Fremstilling av (R)-2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin: Fremstilt ved fremgangsmåten for preparat A ved å erstatte 2-brom-1,4-difluorbenzen med 1-brom-3-klor-5-fluorbenzen i trinn A.

20 Trinn C: Fremstilling av (R)-N-(5-(2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid: I en DCM (0,7 ml)-løsning av (R)-5-(2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (20 mg, 0,06 mmol, fremstilt som beskrevet i det følgende avsnittet), ble det tilsatt CDI (20 mg, 0,12 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble azetidin-3-ol hydroklorid (20 mg, 0,18 mmol) tilsatt i én porsjon, fulgt av tilsetning av DIEA (0,032 ml, 0,18 mmol). Reaksjonen ble omrørt natten over før den ble konsentrert og direkte renses ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 60 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et faststoff (29 mg, 74 % utbytte). MS (apci) $m/z = 431,2$ (M+H).

30

Eksempel 12

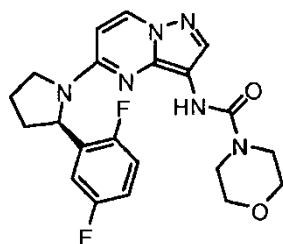
(R)-N-(5-(2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid

Trinn A: Fremstilling av (R)-5-(2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: Fremstilt ifølge fremgangsmåten for preparat B ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin i trinn A med (R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin.

Trinn B: Fremstilling av (R)-2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin: Fremstilt ved fremgangsmåten for preparat A ved å erstatte 2-brom-1,4-difluorbenzen med 2-brom-1-(difluormetyl)-4-fluorbenzen i trinn A.

Trinn C: Fremstilling av (R)-N-(5-(2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid: I en DCM (0,6 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (10 mg, 0,028 mmol, fremstilt som beskrevet i det følgende avsnittet), ble det tilsatt CDI (9 mg, 0,056 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble azetidin-3-ol hydroklorid (6 mg, 0,056 mmol) tilsatt i én porsjon, fulgt av tilsetning av DIEA (0,015 ml, 0,084 mmol). Reaksjonen ble omrørt natten over før den ble konsentrert og direkte rensert ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 50 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et faststoff. MS (apci) $m/z = 447,2$ (M+H).

Eksempel 13

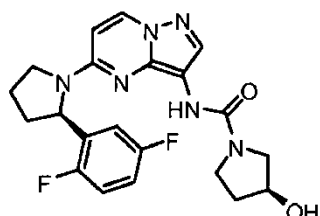


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morpholin-4-karboksamid

- 5 I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 30 mg, 0,095 mmol) ble det tilsatt CDI (31 mg, 0,19 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble morfolin (17 mg, 0,19 mmol) tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før den ble konsentrert og direkte renset ved
- 10 reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 55% acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (37 mg, 91 % utbytte). MS (apci) $m/z = 429,2$ (M+H).

Eksempel 14

15



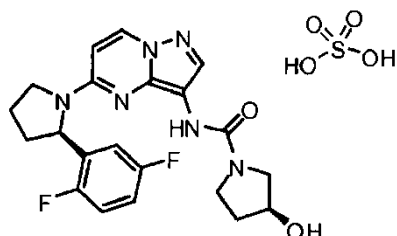
(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid

- 20 I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 30 mg, 0,095 mmol) ble det tilsatt CDI (31 mg, 0,19 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble (S)-pyrrolidin-3-ol (17 mg, 0,19 mmol) [anskaffet fra Suven Life Sciences] tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før
- 25 den ble konsentrert og direkte renset ved reversfase-kolonnekromatografi,

eluerende med 0 til 50 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (30 mg, 74 % utbytte). MS (apci) $m/z = 429,2$ ($M+H$).

Eksempel 14A

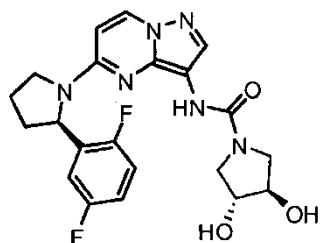
5



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluor-phenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-karboksamidsulfat

- 10 I en løsning av (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-karboksamid (4,5 mg, 0,011 mmol) i metanol (1 ml) ble det ved omgivelsestemperatur tilsatt svovelsyre i MeOH (105 μ l, 0,011 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 30 minutter, deretter konsentrert for å tilveiebringe (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-karboksamid sulfat
- 15 (5,2 mg, 0,0099 mmol, 94 % utbytte) som et gult faststoff.

Eksempel 15

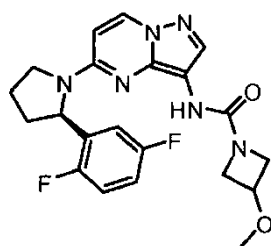


20

(3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-karboksamid

I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 26 mg, 0,08 mmol) ble det tilsatt CDI (27 mg, 0,16 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble (3R,4R)-pyrrolidin-3,4-diol (17,3 mg, 0,16 mmol) [oppnådd fra benzyl-avbeskyttelse av kommersielt tilgjengelig (3R,4R)-1-benzylpyrrolidin-3,4-diol] ble tilsatt i én porsjon. Noen få dråper DMSO ble det satt for å oppnå en klar reaksjonsløsning. Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før den ble konsentrert og direkte renset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 45 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (27 mg, 74 % utbytte). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

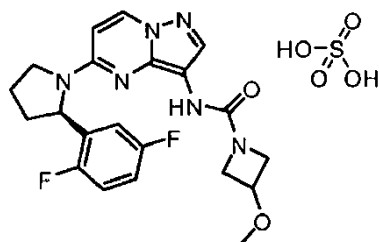
Eksempel 16



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metoksyazetidin-1-karboksamid

I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 30 mg, 0,095 mmol) ble det tilsatt CDI (31 mg, 0,19 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble 3-metoksyazetidin 2,2,2-trifluoracetat (38 mg, 0,19 mmol) [oppnådd fra N-avbeskyttelse av kommersielt tilgjengelig tert-butyl 3-metoksyazetidin-1-karboksylat ved anvendelse av TFA i DCM] tilsatt i én porsjon, fulgt av tilsetning av DIEA (0,050 ml, 0,29 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før den ble konsentrert og direkte renset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 55 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (34 mg, 83 % utbytte). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

Eksempel 16A



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metoksyazetidin-1-karboksamid sulfat

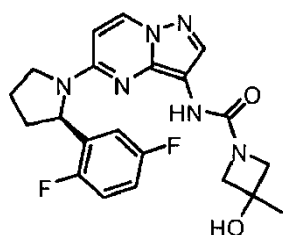
5

I en løsning av (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metoksyazetidin-1-karboksamid (6,2 mg, 0,014 mmol) i metanol (1 ml) ble det ved omgivelsestemperatur tilsatt svovelsyre i metanol (145 µl, 0,014 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 30 minutter, deretter konsentrert for å tilveiebringe (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metoksyazetidin-1-karboksamid sulfat (7,2 mg, 0,014 mmol, 94 % utbytte) som et gult faststoff.

10

Eksempel 17

15



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxy-3-metylazetidin-1-karboksamid

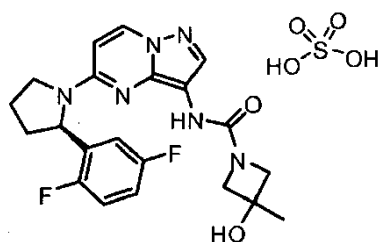
20

I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 30 mg, 0,095 mmol) ble det tilsatt CDI (31 mg, 0,19 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble 3-metoksyazetidin 3-metylazetidin-3-ol hydroklorid (26 mg, 0,19 mmol) [oppnådd fra N-avbeskyttelse av kommersielt tilgjengelig 1-benzhydryl-3-metylazetidin-3-ol under hydrogeneringsbetingelser tillempet ved

25

Pd(OH)₂ i EtOH og 1 % TFA] tilsatt i én porsjon, fulgt av tilsetning av DIEA (0,050 ml, 0,29 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før den ble konsentrert og direkte rensset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 50 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (27 mg, 66 % utbytte). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

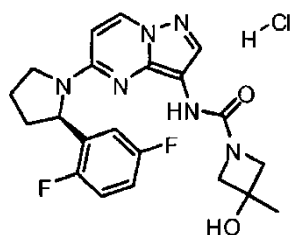
Eksempel 17A



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxy-3-metylazetidin-1-karboksamid sulfat

I en løsning av (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxy-3-metylazetidin-1-karboksamid (3,1 mg, 0,0072 mmol) i metanol (1 ml) ble det ved omgivelsestemperatur tilsatt svovelsyre i metanol (145 µl, 0,014 mmol). Den resulterende løsningen ble omrørt i 30 minutter, deretter konsentrert for å tilveiebringe (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxy-3-metylazetidin-1-karboksamid sulfat (3,3 mg, 0,0063 mmol, 87 % utbytte) som et gult faststoff.

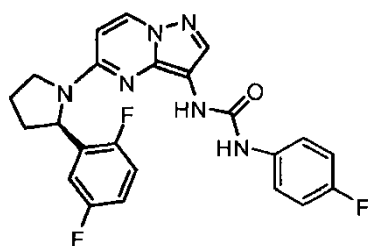
Eksempel 17B



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksy-3-metylazetidin-1-karboksamidhydroklorid

I en metanol (1 ml)-løsning av (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksy-3-metylazetidin-1-karboksamid (10,2 mg, 0,0238 mmol) ble det tilsatt HCl som en løsning er dioksan (30 µl). Etter 30 minutter ble reaksjonen konsentrert for å tilveiebringe (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksy-3-metylazetidin-1-karboksamidhydroklorid (8,3 mg, 0,0179 mmol, 75,0 % utbytte) som et gult faststoff.

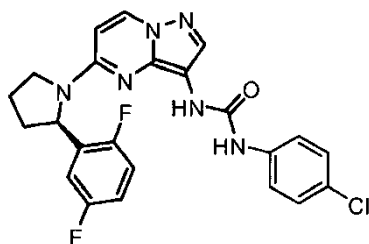
Eksempel 18



(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-(4-fluorfenyl)urea

I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 25 mg, 0,079 mmol) ble det dråpevis tilsatt 1-fluor-4-isocyanatobenzen (13 mg, 0,095 mmol) ved omgivelsestemperatur, fulgt av tilsetning av DIEA (0,028 ml, 0,16 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 90 minutter før den ble konsentrert og direkte renset ved kolonnekromatografi på silika, eluerende med 3:1 EtOAc/heksan for å gi sluttproduktet som et faststoff (30 mg, 84 % utbytte). MS (apci) m/z = 453,2 (M+H).

Eksempel 19

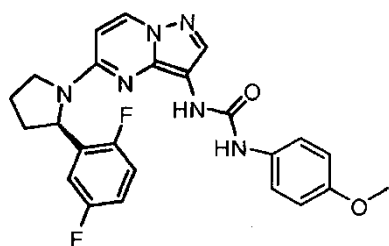


(R)-1-(4-klorfenyl)-3-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)urea

- 5 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 18 ved å erstatte 1-fluor-4-isocyanatobenzen med 1-klor-4-isocyanatobenzen for å gi sluttproduktet som et fint, hvitt faststoff (33 mg, 89 %). MS (apci) $m/z = 469,1$ (M+H).

Eksempel 20

10

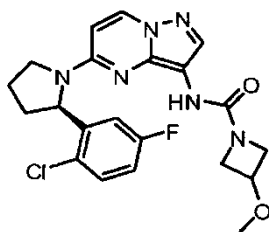


(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-(4-metoksyfenyl)urea

- 15 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 18 ved å erstatte 1-fluor-4-isocyanatobenzen med 1-metoksy-4-isocyanatobenzen og eluerende med først 4:1 EtOAc/heksan og deretter 100 % EtOAc under silikakolonnekromatografi-rensetrinn for å gi sluttproduktet som et fint, hvitt faststoff (34 mg, 92 %). MS (apci) $m/z = 465,2$ (M+H).

20

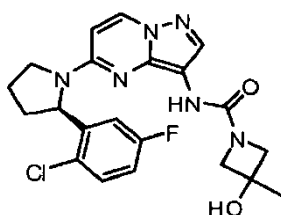
Eksempel 21



(R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metoksyazetidin-1-karboksamid

- 5 Trinn A: Fremstilling av (R)-5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: Fremstilt ifølge fremgangsmåten for preparat B ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin i trinn A med (R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin.
- 10 Trinn B: Fremstilling av (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metoksyazetidin-1-karboksamid: I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (30 mg, 0,090 mmol) ble det tilsatt CDI (29 mg, 0,18 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble 3-
- 15 metoksyazetidin 2,2,2-trifluoracetat (36 mg, 0,18 mmol) [oppnådd fra N-avbeskyttelse av kommersielt tilgjengelig tert-butyl 3-metoksyazetidin-1-karboksylat ved anvendelse av TFA i DCM] tilsatt i én porsjon, fulgt av tilsetning av DIEA (0,047 ml, 0,27 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før den ble konsentrert og direkte rensset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende
- 20 med 5 til 60 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (36 mg, 89 % utbytte). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

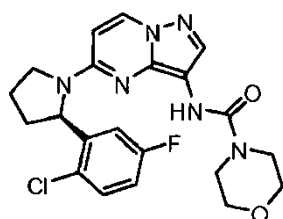
Eksempel 22



(R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksy-3-metylazetidin-1-karboksamid

I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (eksempel 8, trinn A; 22 mg, 0,066 mmol) ble tilsatt CDI (22 mg, 0,13 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble 3-metoksyazetidin 3-metylazetidin-3-ol hydroklorid (18 mg, 0,13 mmol) tilsatt i én porsjon, fulgt av tilsetning av DIEA (0,035 ml, 0,20 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før den ble konsentrert og direkte renset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 50 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (21 mg, 71 % utbytte). MS (apci) $m/z = 445,2$ (M+H).

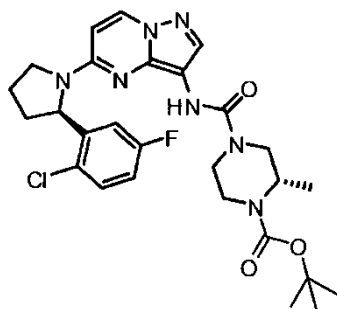
Eksempel 23



(R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morfolin-4-karboksamid

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 22 ved å erstatte (R)-5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin med morfolin for å gi produktet som et gulaktig skumaktig pulver (26 mg, 76 % utbytte). MS (apci) $m/z = 445,1$ (M+H).

Eksempel 24



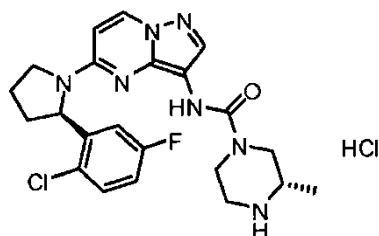
(S)-tert-butyl 4-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-2-metyl piperazin-1-karboksylat

5

Fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 22 ved å erstatte (R)-5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin med (S)-tert-butyl 2-metyl piperazin-1-karboksylat for å gi produktet som et gulaktig skumaktig pulver (47 mg, 80 % utbytte). MS (apci) $m/z = 558,1$ (M+H).

10

Eksempel 25



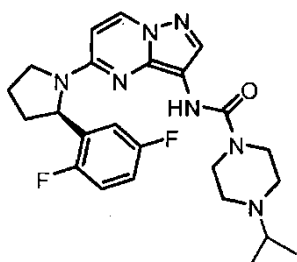
(S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,3-a]pyrimidin-3-yl)-3-metyl piperazin-1-karboksamidhydroklorid

15

(S)-tert-butyl 4-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-2-metyl piperazin-1-karboksylat (eksempel 24; 47 mg, 0,084 mmol), ble tilsatt 1 ml 4 N HCl (dioksan)-løsning og omrørt ved omgivelsestemperatur i 10 minutter. Reaksjonen ble konsentrert, behandlet med eter og filtrert for å gi sluttproduktet HCl-salt som et fint, beige pulver. MS (apci) $m/z = 458,1$ (M+H).

20

Eksempel 26



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-isopropylpiperazin-1-karboksamid

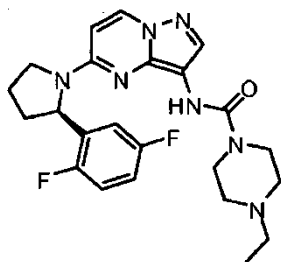
5

I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 30 mg, 0,095 mmol) ble det tilsatt CDI (31 mg, 0,19 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble 1-isopropylpiperazin (24 mg, 0,19 mmol) tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før den ble konsentrert og direkte renses ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 45 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (40 mg, 90 % utbytte). MS (apci) $m/z = 470,1$ (M+H).

10

15

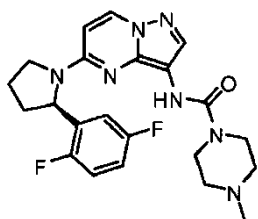
Eksempel 27



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-etyl piperazin-1-karboksamid

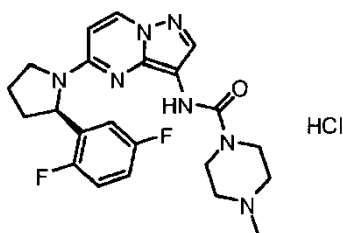
20

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 26 ved å erstatte 1-isopropylpiperazin med 1-etyl piperazin for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (40 mg, 92 %). MS (apci) $m/z = 456,1$ (M+H).

Eksempel 28

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-metylpiperazin-1-karboksamid

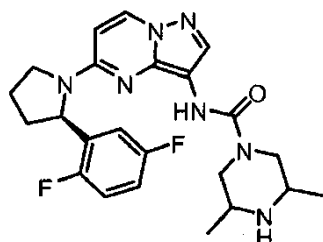
Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 26 ved å erstatte 1-isopropylpiperazin med 1-metylpiperazin for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (38 mg, 90 %). MS (apci) $m/z = 442,2$ (M+H).

Eksempel 28A

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-metylpiperazin-1-karboksamidhydroklorid

I en metanol (1 ml)-løsning av (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-metylpiperazin-1-karboksamid ble tilsatt HCl som en løsning er dioksan (30 μ l). Etter 30 minutter ble reaksjonen konsentrert for å tilveiebringe (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-metylpiperazin-1-karboksamidhydroklorid som et gult faststoff.

Eksempel 29



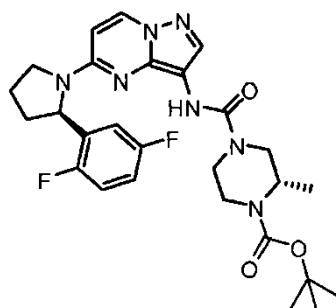
N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-karboksamid

5

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 26 ved å erstatte 1-isopropylpiperazin med 2,6-dimethylpiperazin [overveiende *cis*, Aldrich] for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (34 mg, 78 %). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

10

Eksempel 30



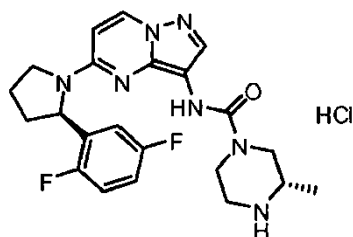
(S)-tert-butyl 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-2-methylpiperazin-1-karboksylat

15

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 26 ved å erstatte 1-isopropylpiperazin med (S)-tert-butyl 2-methylpiperazin-1-karboksylat for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (47 mg, 90 %). MS (apci) m/z = 542,2 (M+H).

20

Eksempel 31



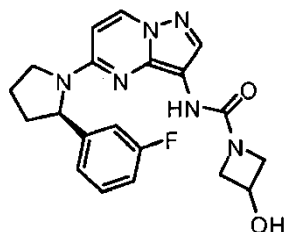
(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-karboksamidhydroklorid

5

(S)-tert-butyl 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-2-methylpiperazin-1-karboksylat (eksempel 30; 47 mg, 0,087 mmol), ble tilsatt 1 ml 4 N HCl (dioksan)-løsning og omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time. Reaksjonen ble konsentrert, behandlet med eter og filtrert for å gi sluttproduktet HCl-salt som et fint, gulaktig pulver. MS (apci) $m/z = 442,2$ (M+H).

10

Eksempel 32



15

(R)-N-(5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid

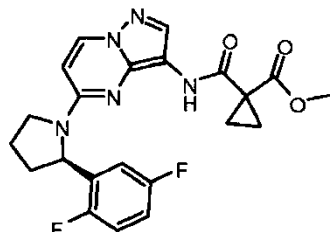
I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (eksempel 6, trinn A; 50 mg, 0,17 mmol) ble tilsatt CDI (41 mg, 0,25 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble azetidin-3-ol hydroklorid (28 mg, 0,25 mmol) tilsatt i én porsjon, fulgt av tilsetning av DIEA (0,059 ml, 0,34 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før den ble konsentrert og direkte renset ved reversfase-kolonnekromatografi,

20

eluerende med 5 til 55 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (64 mg, 96 % utbytte). MS (apci) $m/z = 397,2$ (M+H).

Eksempel 33

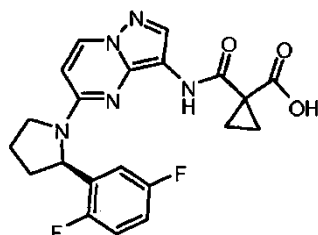
5



(R)-metyl-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)syklopropankarboksylat

- 10 En blanding av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 43 mg, 0,14 mmol), 1-(metoksykarbonyl)syklopropankarboksylsyre (24 mg, 0,16 mmol) og HATU (62 mg, 0,16 mmol) ble tilsatt 0,7 ml DMF for å fremstille en løsning. Etter avkjøling i et isbad i 10 minutter ble DIEA (0,053 ml, 0,30 mmol) tilsatt reaksjonen
- 15 dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å varmes opp til omgivelsestemperatur og omrørt i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (15 ml), vasket med vann, saltløsning (5 ml hver), konsentrert og rensset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 72 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (36 mg, 60 % utbytte). MS
- 20 (apci) $m/z = 442,2$ (M+H).

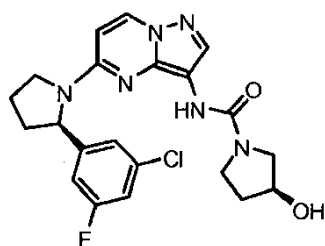
Eksempel 34



(R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)syklopropankarboksylsyre

(R)-metyl-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)syklopropankarboksylat (eksempel 33; 24 mg, 0,054 mmol), ble løst i en blanding løsemiddel av THF/MeOH/vann (0,3/0,3/0,2 ml), fulgt av tilsetning av litiumhydroksidmonohydrat (6 mg, 0,14 mmol). Etter omrøring ved omgivelsestemperatur i fem timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann (15 ml), surgjort med 1 N HCl (aq.) til pH ~ 3 og filtrert for å gi sluttproduktet som et fint, hvitt faststoff (19 mg, 82 % utbytte). MS (apci) m/z = 428,2 (M+H).

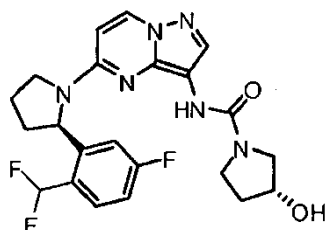
Eksempel 35



(S)-N-(5-((R)-2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid

I en DCM (0,6 ml)-løsning av (R)-5-(2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (eksempel 11, trinn A; 20 mg, 0,06 mmol) ble det tilsatt CDI (20 mg, 0,12 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble (S)-pyrrolidin-3-ol (16 mg, 0,18 mmol) tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt natten over før den ble konsentrert og direkte renset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 60 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et faststoff (50 mg, 83 % utbytte). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

Eksempel 36



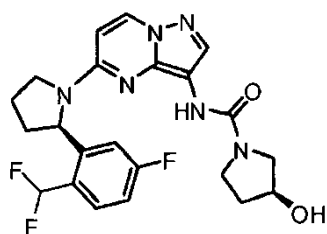
(R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid

5 Trinn A: Fremstilling av (R)-5-(2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: Fremstilt ifølge fremgangsmåten for preparat B ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin i trinn 1 med (R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin.

10 Trinn B: Fremstilling av (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid: I en DCM (0,6 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (10 mg, 0,028 mmol, fremstilt som beskrevet i det følgende avsnittet), ble det tilsatt CDI (9 mg, 0,056 mmol) ved
15 omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble (S)-pyrrolidin-3-ol (8 mg, 0,084 mmol) tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt natten over, deretter konsentrert og direkte renset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 50 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et faststoff (9 mg, 69 %). MS (apci) m/z = 461,2 (M+H).

20

Eksempel 37

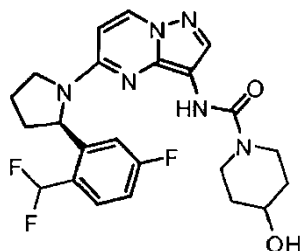


(S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid

25

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 36 ved å erstatte (S)-pyrrolidin-3-ol med (R)-pyrrolidin-3-ol for å gi sluttproduktet som et faststoff (12 mg, 89 %). MS (apci) $m/z = 461,2$ (M+H).

5 **Eksempel 38**

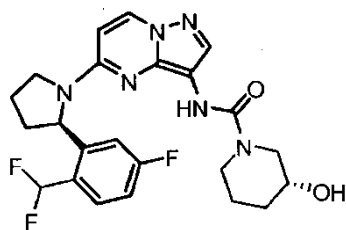


(R)-N-(5-(2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-hydroxypiperidin-1-karboksamid

10

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 36 ved å erstatte (S)-pyrrolidin-3-ol med piperidin-4-ol for å gi sluttproduktet som et faststoff (11 mg, 80 %). MS (apci) $m/z = 475,2$ (M+H).

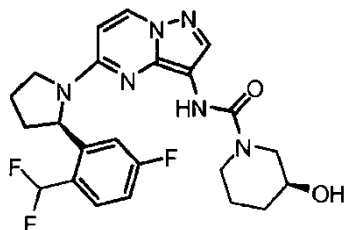
15 **Eksempel 39**



(R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypiperidin-1-karboksamid

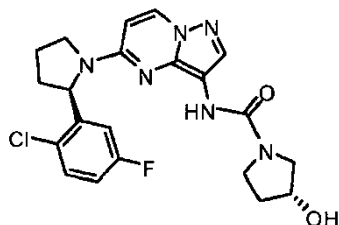
20

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 36 ved å erstatte (S)-pyrrolidin-3-ol med (R)-piperidin-3-ol hydroklorid (fulgt av tilsetning av 3 ekvivalenter DIEA) for å gi sluttproduktet som et faststoff (10 mg, 74 %). MS (apci) $m/z = 475,2$ (M+H).

Eksempel 40

5 **(S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid**

10 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 36 ved å erstatte (S)-pyrrolidin-3-ol med (S)-piperidin-3-ol hydroklorid (fulgt av tilsetning av 3 ekvivalenter DIEA) for å gi sluttproduktet som et faststoff (11 mg, 80 %). MS (apci) $m/z = 475,2$ (M+H).

Eksempel 41

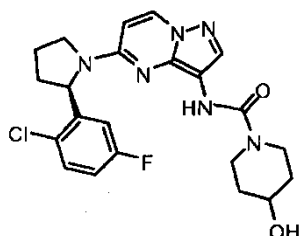
15 **(R)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid**

20 I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (10 mg, 0,030 mmol, fremstilt som beskrevet i eksempel 8) ble det tilsatt CDI (10 mg, 0,06 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble (S)-pyrrolidin-3-ol (5 mg, 0,06 mmol) tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 20 timer før den ble konsentrert og direkte rensset ved
25 reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 50 % acetonitril/vann for å

gi sluttproduktet som et faststoff (9 mg, 67 % utbytte). MS (apci) $m/z = 445,2$ (M+H).

Eksempel 42

5

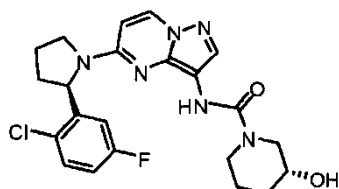


(R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-hydroksypiperidin-1-karboksamid

- 10 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 41 ved å erstatte (S)-pyrrolidin-3-ol med piperidin-4-ol for å gi sluttproduktet som et faststoff (8 mg, 60 %). MS (apci) $m/z = 459,2$ (M+H).

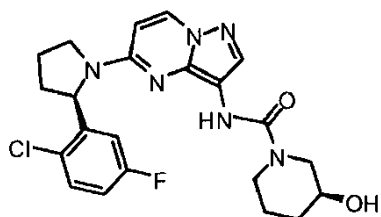
Eksempel 43

15



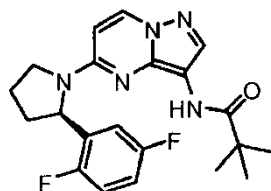
(R)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid

- 20 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 41 ved å erstatte (S)-pyrrolidin-3-ol med (R)-piperidin-3-ol hydroklorid (fulgt av tilsetning av 3 ekvivalenter DIEA) for å gi sluttproduktet som et faststoff (9,4 mg, 69 %). MS (apci) $m/z = 459,1$ (M+H).

Eksempel 44

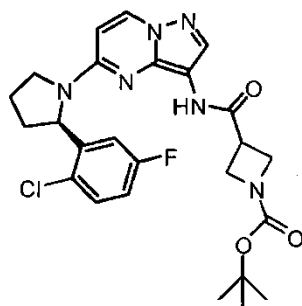
(S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 41 ved å erstatte (S)-pyrrolidin-3-ol med (S)-piperidin-3-ol hydroklorid (fulgt av tilsetning av 3 ekvivalenter DIEA) for å gi sluttproduktet som et faststoff (9,3 mg, 68 %). MS (apci) m/z = 459,2 (M+H).

Eksempel 45

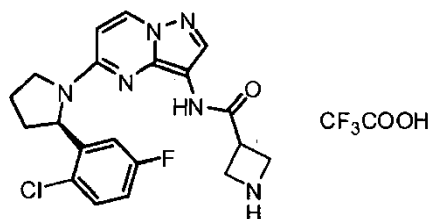
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)parazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pivalamid

EN DCM (0,5 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 20 mg, 0,063 mmol) ble avkjølt i et isbad, fulgt av tilsetning av pivalisk anhydrid (26 mg, 0,14 mmol) og pyridin (12 mg, 0,14 mmol) dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å varmes opp til omgivelsestemperatur og omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble direkte renset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 65 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig, skumaktig faststoff (19 mg, 75 %). MS (apci) m/z = 400,2 (M+H).

Eksempel 46

5 **(R)-tert-butyl 3-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)azetidin-1-karboksylat**

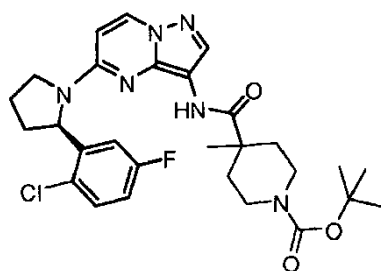
En blanding av (R)-5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (eksempel 8, trinn A; 20 mg, 0,06 mmol), 1-(tert-butoksykarbonyl)azetidin-3-karboksytsyre (15 mg, 0,072 mmol) og HATU (28 mg, 0,072 mmol) ble tilsatt 0,6 ml acetonitril til å fremstille en løsning. Etter avkjøling i et isbad i 10 minutter ble DIEA (0,032 ml, 0,18 mmol) tilsatt reaksjonen dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å oppvarmes til omgivelsestemperatur og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble direkte rensed ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 70 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et offwhite faststoff (19 mg, 61 % utbytte). MS (apci) m/z = 515,0 (M+H).

Eksempel 47

20 **(R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)azetidin-3-karboksamid trifluoracetat**

(R)-tert-butyl 3-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)azetidin-1-karboksylat (eksempel 46; 17 mg, 0,033 mmol) ble tilsatt 0,5 ml 50 % TFE i løsnig i DCM og omrørt ved omgivelsestemperatur i 10 minutter. Reaksjonen ble konsentrert, behandlet med eter og filtrert for å gi sluttproduktet (TFA-salt) som et fint, beige pulver (12 mg, 88 % utbytte). MS (apci) $m/z = 415,2$ (M+H).

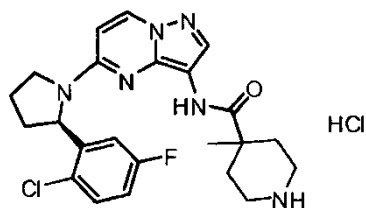
Eksempel 48



(R)-tert-butyl 4-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)-pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-4-metylpiperidin-1-karboksylat

En blanding av (R)-5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (eksempel 8, trinn A; 25 mg, 0,075 mmol), 1-(tert-butoksykarbonyl)-4-metylpiperidin-4-karboksylysyre (22 mg, 0,090 mmol) og HATU (34 mg, 0,090 mmol) ble tilsatt 0,6 ml DMF for å fremstille en løsnig. Etter avkjøling i et isbad i 10 minutter ble DIEA (0,039 ml, 0,23 mmol) tilsatt reaksjonen dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å oppvarmes til omgivelsestemperatur og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble direkte rensed ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 80 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig pulver (28 mg, 67 % utbytte). MS (apci) $m/z = 557,1$ (M+H).

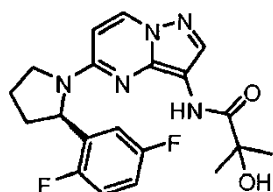
Eksempel 49



(R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-karboksamidhydroklorid

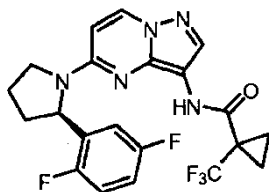
- 5 (R)-tert-butyl 4-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-4-metylpiperidin-1-karboksylat (eksempel 48; 28 mg, 0,05 mmol) ble tilsatt 1 ml 4 N HCl-løsning i dioksan og omrørt ved omgivelsestemperatur i 10 minutter. Reaksjonen ble konsentrert, behandlet med eter og filtrert for å gi sluttproduktet (HCl-salt) som et fint, beige pulver. MS
- 10 (apci) $m/z = 457,1$ (M+H).

Eksempel 50



- 15 **(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-hydroksy-2-metylpropanamid**

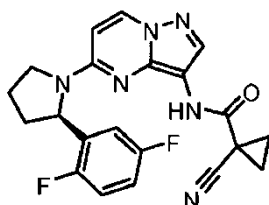
- En blanding av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 25 mg, 0,079 mmol), 2-hydroksy-2-metylpropansyre (10 mg, 0,095 mmol) og HATU (36 mg, 0,095 mmol) ble tilsatt
- 20 0,6 ml acetonitril til å fremstille en løsning. Etter avkjøling i et isbad i 10 minutter ble DIEA (0,041 ml, 0,24 mmol) tilsatt reaksjonen dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å oppvarmes til omgivelsestemperatur og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, oppløst på nytt i metanol og rensset
- 25 ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 55 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et offwhite faststoff (21 mg, 66 % utbytte). MS (apci) $m/z = 402,2$ (M+H).

Eksempel 51

5 **(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(trifluormetyl)syklopropankarboksamid**

En blanding av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 25 mg, 0,079 mmol), 1-(trifluormetyl)syklopropankarboksylsyre (15 mg, 0,095 mmol) og HATU (36 mg, 0,095 mmol) ble tilsatt 0,6 ml DMF for å fremstille en løsning. Etter avkjøling i et isbad i 10 minutter ble DIEA (0,041 ml, 0,24 mmol) tilsatt reaksjonen dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å oppvarmes til omgivelsestemperatur og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (15 ml), vasket med vann og saltløsning (5 ml hver), konsentrert og rensset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 72 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et beige faststoff (23 mg, 63 % utbytte). MS (apci) m/z = 452,2 (M+H).

20 **Eksempel 52**

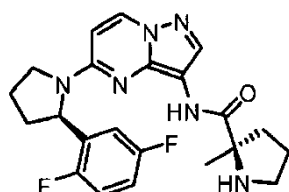


(R)-1-cyano-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)syklopropankarboksamid

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 51 ved å erstatte 1-(trifluormetyl)syklopropankarboksylsyre med 1-cyanosyklopropankarboksylsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et hvitt faststoff (18 mg, 56 % utbytte). MS (apci) $m/z = 409,2$ (M+H).

5

Eksempel 53



(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-metylpyrrolidin-2-karboksamid

10

En blanding av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 25 mg, 0,079 mmol), (R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-metylpyrrolidin-2-karboksylsyre (22 mg, 0,095 mmol) og HATU (36 mg, 0,095 mmol) ble tilsatt 0,6 ml DMF for å fremstille en løsning. Etter avkjøling i et isbad i 10 minutter ble DIEA (0,041 ml, 0,24 mmol) tilsatt reaksjonen dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å oppvarmes til omgivelsestemperatur og omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (15 ml), vasket med vann og saltløsning (5 ml hver), konsentrert og rensed ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 68 % acetonitril/vann for å gi det N-Boc-beskyttede produktet, (R)-tert-butyl 2-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-2-metylpyrrolidin-1-karboksylat, som et beige faststoff (32 mg, 73 % utbytte). Avbeskyttelsen ble utført ved tilsetning av 1 ml 4 N HCl-løsning i dioksan til det ovenstående beskyttede produktet. Etter 1 time ved omgivelsestemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert, behandlet med eter (1 ml) og filtrert for å gi sluttproduktet som et offwhite faststoff. MS (apci) $m/z = 427,2$ (M+H).

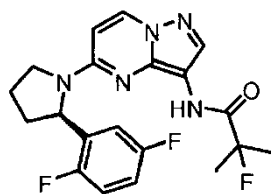
15

20

25

Eksempel 54

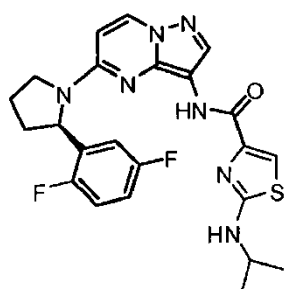
30



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-fluor-2-metylpropanamid

- 5 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 51 ved å erstatte 1-(trifluormetyl)-syklopropan-karboksylsyre med 2-fluor-2-metylpropansyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (25 mg, 77 % utbytte). MS (apci) $m/z = 404,2$ (M+H).

10 **Eksempel 55**

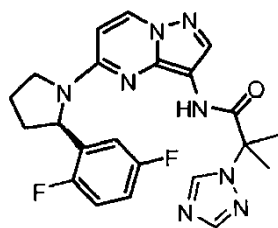


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-(isopropylamino)thiazol-4-karboksamid

- 15 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 51 ved å erstatte 1-(trifluormetyl)-syklopropan-karboksylsyre med 2-(isopropylamino)thiazol-4-karboksylsyrehydrobromid, for å tilveiebringe sluttproduktet som et beige faststoff (34 mg, 89 % utbytte). MS (apci) $m/z = 484,2$ (M+H).

20

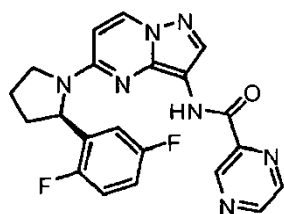
Eksempel 56



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-metyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanamid

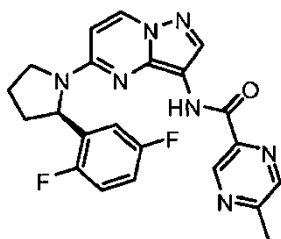
- 5 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 51 ved å erstatte 1-(trifluormetyl)-syklopropan-karboksylysyre med 2-metyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propansyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (26 mg, 72 % utbytte). MS (apci) $m/z = 453,1$ ($M+H$).

10 **Eksempel 57**



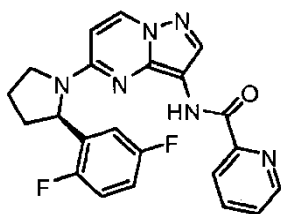
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyrazin-2-karboksamid

- 15 En blanding av (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 25 mg, 0,079 mmol), pyrazin-2-karboksylysyre (12 mg, 0,095 mmol) og HATU (36 mg, 0,095 mmol) ble tilsatt 0,6 ml DMF for å fremstille en løsning. Etter avkjøling i et isbad i 10 minutter ble DIEA (0,041 ml, 0,24 mmol) tilsatt reaksjonen dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å varmes opp til
- 20 omgivelsestemperatur og omrørt i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (15 ml), vasket med vann og saltløsning (5 ml hver), konsentrert og rensert ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 65 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (31 mg, 93
- 25 % utbytte). MS (apci) $m/z = 422,2$ ($M+H$).

Eksempel 58

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-methylpyrazin-2-karboksamid

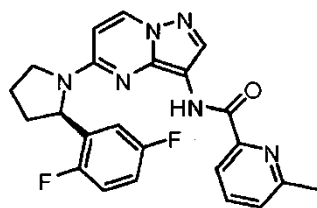
Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 57 ved å erstatte pyrazin-2-karboksylsyre med 5-metylpyrazin-2-karboksylsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (9 mg, 26 % utbytte). MS (apci) m/z = 436,2 (M+H).

Eksempel 59

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 57 ved å erstatte pyrazin-2-karboksylsyre med pikolinsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (31 mg, 93 % utbytte). MS (apci) m/z = 421,2 (M+H).

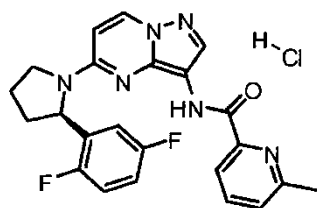
Eksempel 60



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metylpikolinamid

5 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 57 ved å erstatte pyrazin-2-karbonsyre med 6-metylpikolinsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (30 mg, 87 % utbytte). MS (apci) m/z = 435,2 ($M+H$).

10 **Eksempel 60A**



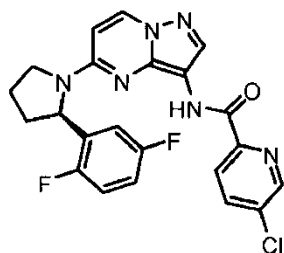
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metylpikolinamidhydroklorid

15

I en metanol (1 ml)-løsning av (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpikolinamid (10,3 mg, 0,0237 mmol) ble tilsatt HCl som en løsning er dioksan (30 μ l). Etter 30 minutter ble reaksjonen konsentrert for å tilveiebringe (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpikolinamidhydroklorid som et gult faststoff.

20

Eksempel 61

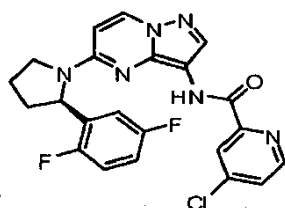


(R)-5-klor-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid

- 5 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 57 ved å erstatte pyrazin-2-karboksylysyre med 5-klorpikolinsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (24 mg, 67 % utbytte). MS (apci) $m/z = 455,2$ (M+H).

Eksempel 62

10

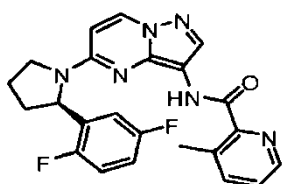


(R)-4-klor-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid

- 15 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 57 ved å erstatte pyrazin-2-karboksylysyre med 4-klorpikolinsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et beige faststoff (30 mg, 83 % utbytte). MS (apci) $m/z = 455,2$ (M+H).

Eksempel 63

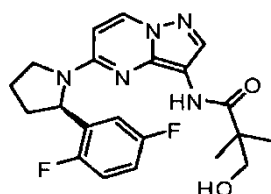
20



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpikolinamid

5 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 57 ved å erstatte pyrazin-2-karboksylysyre med 3-metylpikolinsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et beige faststoff (33 mg, 96 % utbytte). MS (apci) m/z = 435,2 (M+H).

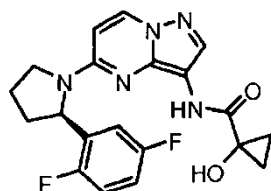
Eksempel 64



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksy-2,2-dimetylpropanamid

15 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 57 ved å erstatte pyrazin-2-karboksylysyre med 3-hydroksy-2,2-dimetylpropansyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (22 mg, 66 % utbytte). MS (apci) m/z = 416,2 (M+H).

Eksempel 65

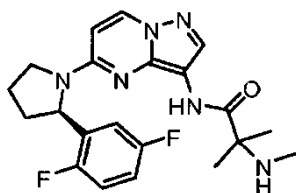


(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-hydroksysyklopropankarboksamid

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 57 ved å erstatte pyrazin-2-karboksylysyre med 1-hydroksysyklopropankarboksylysyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et beige faststoff (6 mg, 16 % utbytte). MS (apci) $m/z = 400,2$ ($M+H$).

5

Eksempel 66



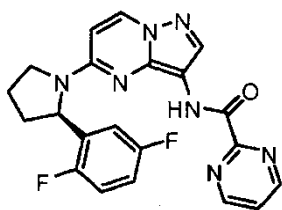
(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-metyl-2-(metylamino)propanamid

10

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 57 ved å erstatte pyrazin-2-karboksylysyre med 2-metyl-2-(metylamino)propansyrehydroklorid, for å tilveiebringe sluttproduktet som et faststoff (2 mg, 6 % utbytte). MS (apci) $m/z = 415,1$ ($M+H$).

15

Eksempel 67



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyrimidin-2-karboksamid

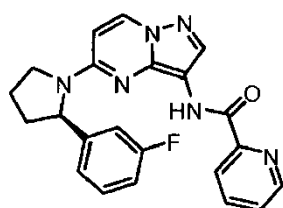
20

En blanding av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 25 mg, 0,079 mmol), pyrimidin-2-karboksylysyre (12 mg, 0,095 mmol) og HATU (36 mg, 0,095 mmol) ble tilsatt 0,6 ml DMF. Noen få dråper DMSO ble tilsatt for å oppnå en løsning. Etter

25

avkjøling i et isbad i 10 minutter ble DIEA (0,041 ml, 0,24 mmol) tilsatt reaksjonen dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å varmes opp til omgivelsestemperatur og omrørt i en time, deretter ved 80 °C i 16 timer. Reaksjonen nådde ikke fullføring før bearbeiding. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (15 ml), vasket med vann og saltløsning (5 ml hver), konsentrert og rensset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 60 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et lyst gulaktig faststoff (3 mg, 9 % utbytte). MS (apci) $m/z = 422,2$ (M+H).

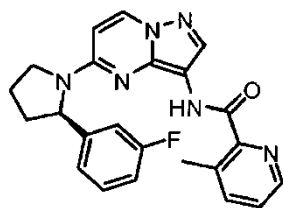
Eksempel 68



(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid

En blanding av (R)-5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (eksempel 6, trinn A; 30 mg, 0,1 mmol), pikolinsyre (15 mg, 0,12 mmol) og HATU (46 mg, 0,12 mmol) ble tilsatt 0,7 ml DMF for å fremstille en løsning. Etter avkjøling i et isbad i 10 minutter ble DIEA (0,053 ml, 0,3 mmol) tilsatt reaksjonen dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å varmes opp til omgivelsestemperatur og omrørt i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (15 ml), vasket med vann og saltløsning (5 ml hver), konsentrert og rensset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 70 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (35 mg, 86 % utbytte). MS (apci) $m/z = 403,2$ (M+H).

Eksempel 69

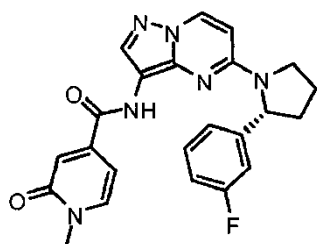


(R)-N-(5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpikolinamid

- 5 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 68 ved å erstatte pikolinsyre med 3-metylpikolinsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et faststoff (35 mg, 83 % utbytte). MS (apci) $m/z = 417,2$ (M+H).

Eksempel 70

10

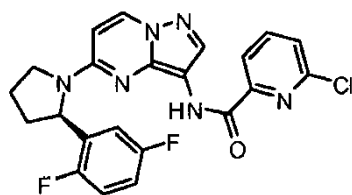


(R)-N-(5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-4-karboksamid

- 15 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 68 ved å erstatte pikolinsyre med 1-metyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-4-karboksytsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (18 mg, 41 % utbytte). MS (apci) $m/z = 433,2$ (M+H).

20

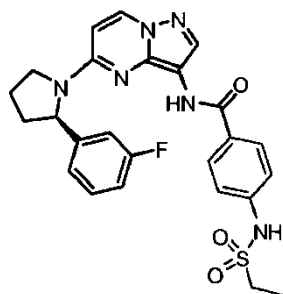
Eksempel 71



(R)-6-klor-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid

5 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 68 ved å erstatte (R)-5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin med (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin(preparat B) og erstatning pikolinsyre med 6-klorpikolinsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (9,1 mg, 31 % utbytte). MS (apci) $m/z = 455,2$ (M+H).

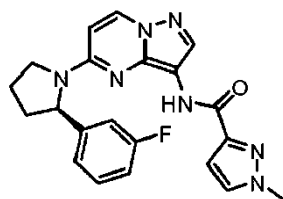
10 **Eksempel 72**



(R)-4-(ethylsulfonamido)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)benzamid

15 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 68 ved å erstatte pikolinsyre med 4-(ethylsulfonamido)benzosyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (32 mg, 62 % utbytte). MS (apci) $m/z = 509,2$ (M+H).

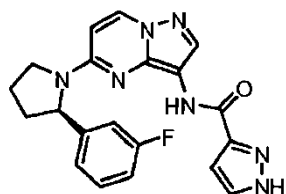
20 **Eksempel 73**



(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamid

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 68 ved å erstatte pikolinsyre med 1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksylysyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (32 mg, 78 % utbytte). MS (apci) m/z = 406,3 (M+H).

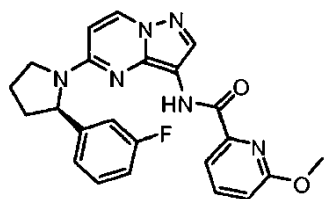
Eksempel 74



(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid

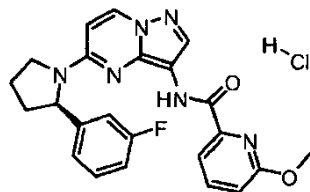
Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 68 ved å erstatte pikolinsyre med 1H-pyrazol-3-karboksylysyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (14 mg, 35 % utbytte). MS (apci) m/z = 392,2 (M+H).

Eksempel 75



(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metoksy-pikolinamid

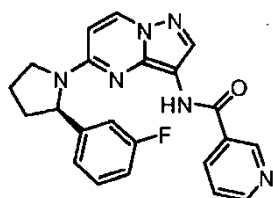
Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 68 ved å erstatte pikolinsyre med 6-metoksy-pikolinsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (28 mg, 64 % utbytte). MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

Eksempel 75A

5 **(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metoksypikolinamidhydroklorid**

I en metanol (1 ml)-løsning av (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metoksypikolinamid (10,1 mg, 0,0234 mmol) ble tilsatt HCl som en løsning er dioksan (30 µl). Etter 30 minutter ble reaksjonen konsentrert for å tilveiebringe (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metoksypikolinamidhydroklorid som et gult faststoff.

15 **Eksempel 76**



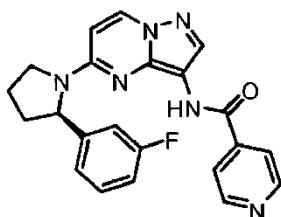
20 **(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)nikotinamid**

En blanding av (R)-5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (eksempel 6, trinn A; 30 mg, 0,1 mmol), nikotinsyre (25 mg, 0,2 mmol) og HATU (77 mg, 0,2 mmol) ble tilsatt 0,7 ml DMF for å fremstille en løsning. Etter avkjøling i et isbad i 10 minutter ble DIEA (0,053 ml, 0,3 mmol) tilsatt reaksjonen dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å varmes opp til omgivelsestemperatur og omrørt i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet

med EtOAc (15 ml), vasket med vann og saltløsning (5 ml hver), konsentrert og renses ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 57 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (30 mg, 74 % utbytte). MS (apci) $m/z = 403,2$ (M+H).

5

Eksempel 77



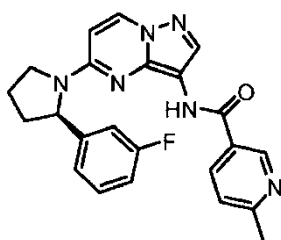
(R)-N-(5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)isonicotinamid

10

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 76 ved å erstatte nikotinsyre med isonikotinsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (20 mg, 49 % utbytte). MS (apci) $m/z = 403,2$ (M+H).

15

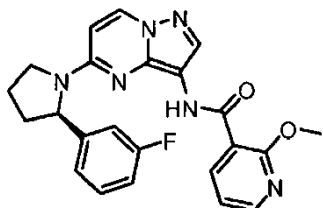
Eksempel 78



(R)-N-(5-(2-(3-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metylnikotinamid

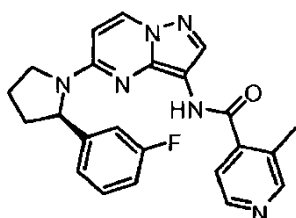
20

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 76 ved å erstatte nikotinsyre med 6-metylnikotinsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (27 mg, 64 % utbytte). MS (apci) $m/z = 417,2$ (M+H).

Eksempel 79

5 **(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-metoksynikotinamid**

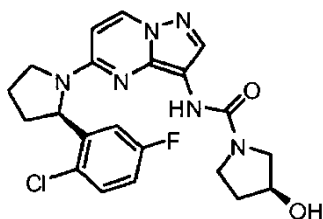
10 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 76 ved å erstatte nikotinsyre med 2-metoksynikotinsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (32 mg, 73 % utbytte). MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

Eksempel 80

15 **(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylisoinikotinamid**

20 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 76 ved å erstatte nikotinsyre med 3-metylisoinikotinsyre, for å tilveiebringe sluttproduktet som et gulaktig faststoff (22 mg, 52 % utbytte). MS (apci) m/z = 417,2 (M+H).

Eksempel 81

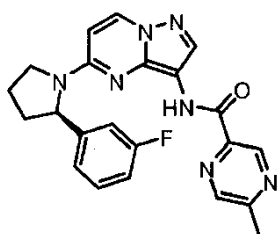


(S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid

- 5 I en DCM (0,8 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (eksempel 8, trinn A; 30 mg, 0,09 mmol) ble tilsatt CDI (29 mg, 0,18 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble (S)-pyrrolidin-3-ol (15,8 mg, 0,181 mmol) tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før den ble konsentrert og direkte
- 10 renses ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 53 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig skumaktig pulver (33 mg, 81 % utbytte). MS (apci) $m/z = 445,2$ (M+H).

Eksempel 82

15

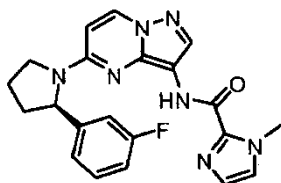


(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metylpyrazin-2-karboksamid

- 20 En blanding av (R)-5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (eksempel 6, trinn A; 50 mg, 0,17 mmol, fremstilt som beskrevet i et foregående eksempel), 5-metylpyrazin-2-karboksylsyre (46 mg, 0,34 mmol) og HATU (128 mg, 0,34 mmol) ble tilsatt 0,7 ml DMF for å fremstille en løsning. Etter avkjøling i et isbad i 10 minutter ble DIEA (0,088 ml, 0,5 mmol) tilsatt
- 25 reaksjonen dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å varmes opp til omgivelsestemperatur og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert

direkte under skylling med acetonitril og deretter med eter, for å tilveiebringe sluttproduktet som et beige faststoff (44 mg, 63 % utbytte). MS (apci) m/z = 418,2 (M+H).

5 Eksempel 83



(R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-1H-imidazol-2-karboksamid

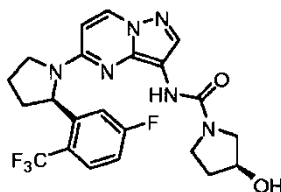
10

En blanding av (R)-5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (eksempel 6, trinn A; 40 mg, 0,13 mmol, fremstilt som beskrevet i et foregående eksempel), 1-metyl-1H-imidazol-2-karboksylyse (34 mg, 0,27 mmol) og HATU (102 mg, 0,27 mmol) ble tilsatt 1,0 ml DMF for å fremstille en løsning. Etter avkjøling i et isbad i 10 minutter bl DIEA (0,07 ml, 0,4 mmol) tilsatt reaksjonen dråpevis. Reaksjonen ble tillatt å varmes opp til omgivelsestemperatur og omrørt i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc (15 ml), vasket med vann og saltløsning (5 ml hver), konsentrert og rensset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 65 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (37 mg, 68% utbytte). MS (apci) m/z = 406,2 (M+H).

15

20

Eksempel 84



25

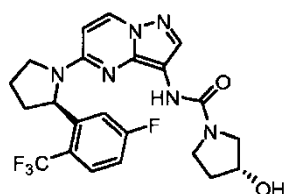
(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid

Trinn A: Fremstilling av (R)-5-(2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: Fremstilt ifølge preparat B ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin i trinn 1 med (R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl) pyrrolidin.

Trinn B: Fremstilling av (R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin: Fremstilt ved fremgangsmåten for preparat A ved å erstatte 2-brom-1,4-difluorbenzen med 2-brom-4-fluor-1-(trifluormetyl)benzen i trinn A.

Trinn C: Fremstilling av (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid: I en DCM (1 ml)-løsning av (R)-5-(2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (25 mg, 0,068 mmol) ble tilsatt CDI (22 mg, 0,14 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble (S)-pyrrolidin-3-ol (18 mg, 0,21 mmol) tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt natten over før den ble konsentrert og direkte renset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 60 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (28 mg, 86 % utbytte). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

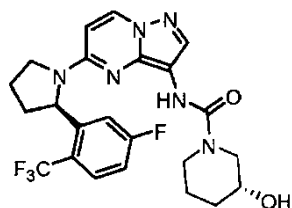
Eksempel 85



(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 84 ved å erstatte (S)-pyrrolidin-3-ol i trinn C med (R)-pyrrolidin-3-ol for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (26 mg, 79 %). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

Eksempel 86

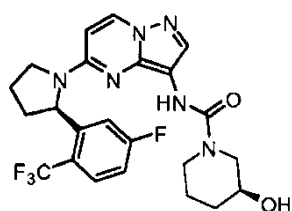


5 **(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid**

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 84 ved å erstatte (S)-pyrrolidin-3-ol i trinn C med (R)-piperidin-3-ol for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (37 mg, 91 %). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

10

Eksempel 87

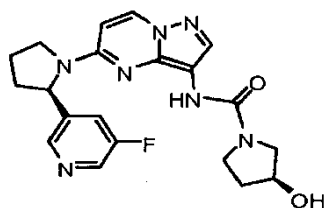


15 **(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid**

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 84 ved å erstatte (S)-pyrrolidin-3-ol i trinn C med (S)-piperidin-3-ol for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (39 mg, 97 %). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

20

Eksempel 88



(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-karboksamid

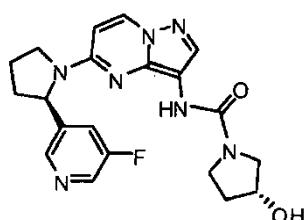
5 Trinn A: Fremstilling av (R)-5-(2-(5-fluorpyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: Fremstilt ifølge preparat B ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin i trinn 1 med (R)-3-fluor-5-(pyrrolidin-2-yl)pyridin.

10 Trinn B: Fremstilling av (R)-3-fluor-5-(pyrrolidin-2-yl)pyridin: Fremstilt ved fremgangsmåten for preparat A ved å erstatte 2-brom-1,4-difluorbenzen med 3-brom-5-fluorpyridin i trinn A.

15 Trinn C: Fremstilling av (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluorpyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid: En DCM (1 ml)-løsning av (R)-5-(2-(5-fluorpyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (25 mg, 0,084 mmol) ble tilsatt CDI (27 mg, 0,17 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i to timer ble (S)-pyrrolidin-3-ol (15 mg, 0,17 mmol) tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt

20 natten over før den ble konsentrert og direkte rensset ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 40 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et faststoff (27 mg, 78 % utbytte). MS (apci) m/z = 412,2 (M+H).

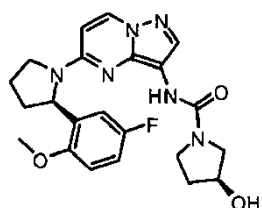
25 **Eksempel 89**



(R)-N-(5-((R)-2-(5-fluorpyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid

5 Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 88 ved å erstatte (S)-pyrrolidin-3-ol i trinn C med (R)-pyrrolidin-3-ol for å gi sluttproduktet som et faststoff (28 mg, 81 %). MS (apci) m/z = 412,2 (M+H).

Eksempel 90



(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid

15 Trinn A: Fremstilling av (R)-5-(2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin: Fremstilt ifølge preparat B ved å erstatte (R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin i trinn 1 med (R)-2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin.

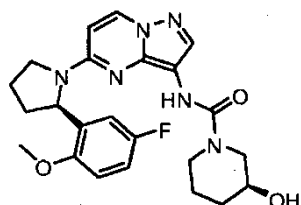
20 Trinn B: Fremstilling av (R)-2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin: Fremstilt ved fremgangsmåten for preparat A ved å erstatte 2-brom-1,4-difluorbenzen med 2-brom-4-fluor-1-metoksybenzen i trinn A.

25 Trinn C: Fremstilling av (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid: I en DCM (5 ml)-løsning av (R)-5-(2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (25 mg, 0,076 mmol) og DIEA (0,04 ml, 0,23 mmol) ble tilsatt CDI (25 mg, 0,15 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i en time, (S)-pyrrolidin-3-ol (20 mg, 0,23 mmol) ble tilsatt i én porsjon. Reaksjonen ble omrørt natten over før den ble konsentrert og direkte
30 renses ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 60 %

acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff (28 mg, 83 % utbytte). MS (apci) $m/z = 441,2$ ($M+H$).

Eksempel 91

5

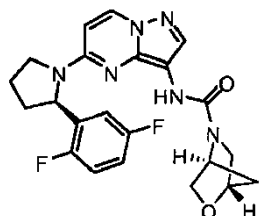


(S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypiperidin-1-karboksamid

- 10 Fremstilt ifølge fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 90 ved å erstatte (S)-pyrrolidin-3-ol i trinn C med (S)-piperidin-3-ol for å gi sluttproduktet som et gulaktig faststoff. MS (apci) $m/z = 455,2$ ($M+H$).

Eksempel 92

15



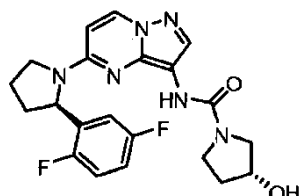
(1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-oksa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-karboksamid

- 20 I en DCM (1,0 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 50 mg, 0,16 mmol) ble det tilsatt CDI (51 mg, 0,32 mmol) ved omgivelsestemperatur i én porsjon. Etter omrøring i 90 minutter ble (1S,4S)-2-oksa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan hydroklorid (43 mg, 0,32 mmol) tilsatt i én porsjon, etterfulgt av DIEA (0,083 ml, 0,48 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 5 minutter før den ble konsentrert og direkte renses ved reversfase-kolonnekromatografi, eluerende med 0 til 60 %
- 25

acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et blek-gulaktig pulver (60 mg, 86 % utbytte). MS (apci) $m/z = 441,2$ (M+H).

Eksempel 93

5



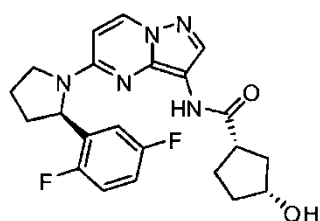
(R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-karboksamid

10

Fremstilt ved fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 92 ved å erstatte (1S,4S)-2-oksa-5-azabisyklo[2,2,1]heptanhydroklorid med (R)-pyrrolidin-3-ol. Råmaterialet ble renset ved reversfase-kolonnekromatografi med 5 til 50 % acetonitril/vanneluent for å gi sluttproduktet som et faststoff (89 mg, 66 % utbytte). MS (apci) $m/z = 429,2$ (M+H).

15

Eksempel 94



(1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxysyklopentankarboksamid

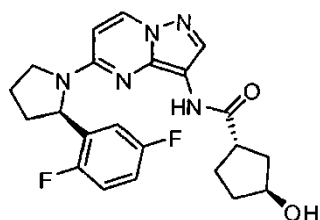
20

En DMA (1 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 50 mg, 0,16 mmol), (1S,3R)-3-hydroxysyklopentankarboksytsyre (23 mg, 0,17 mmol) [anskaffet fra AFID Therapeutics Inc.] og 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-

25

tetrametyluroniumtetrafluorborat (TBTU) (56 mg, 0,17 mmol) ble først avkjølt i et isvannbad, deretter ble DIEA (0,083 ml, 0,48 mmol) tilsatt reaksjonen dråpevis. Isbad ble deretter fjernet og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time for å nå fullføring. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (10 ml) og vakuumfiltrert, for å gi det ubearbeidede produktet som et beige faststoff. Råmaterialet ble rensset ved reversfase kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 57 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et faststoff (20 mg, 30 % utbytte). MS (apci) $m/z = 428,2$ (M+H).

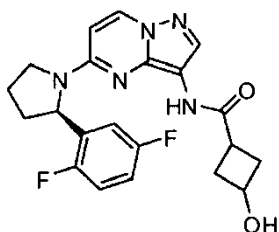
Eksempel 95



(1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksysyklopentankarboksamid

Fremstilt med den samme fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 94 ved å erstatte (1S,3R)-3-hydroksysyklopentankarboksylysyre med (1S,3S)-3-hydroksysyklopentankarboksylysyre (23 mg, 0,17 mmol) [anskaffet fra AFID Therapeutics Inc.] Det ubearbeidede produktet ble rensset ved reversfase kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 53 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et faststoff (8 mg, 12 % utbytte). MS (apci) $m/z = 428,2$ (M+H).

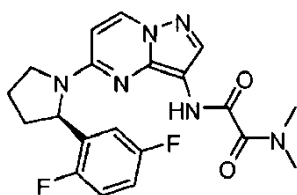
Eksempel 96



(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxysyklobutankarboksamid

5 Fremstilt med den samme fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 94 ved å
erstatte (1S,3R)-3-hydroxysyklopentankarboksytsyre med 3-
hydroxysyklobutankarboksytsyre (20 mg, 0,17 mmol) [anskaffet fra Parkway
Scientific]. Det ubearbeidede produktet ble renset ved reversfase
kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 53 % acetonitril/vann for å gi
10 sluttproduktet som et faststoff (8 mg, 12 % utbytte). MS (apci) m/z = 414,2
(M+H).

Eksempel 97



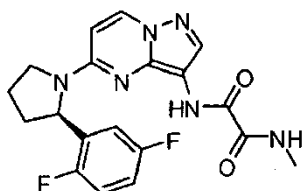
(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N²,N²-dimetyloksalamid

15 I en DCM (1 ml)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-
20 yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 50 mg, 0,16 mmol) ble
dråpevis tilsatt metyl 2-klor-2-oksoacetat (19,4 mg, 0,159 mmol), etterfulgt av
DIEA (0,0829 ml, 0,476 mmol). Etter at den svake eksotermiske reaksjonen
avtok og reaksjonen ble avkjølt tilbake til omgivelsestemperatur ble dimetylamin
(0,8 ml, 1,6 mmol) [2M, THF] tilsatt. Reaksjonen ble oppvarmet til forsiktig
25 reflux for få minutter, tillatt å avkjøles tilbake til omgivelsestemperatur og
omrørt i 1 time for å nå fullføring. Reaksjonen ble konsentrert og direkte renset
ved reversfase kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 60 % acetonitril/vann

for å gi sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (48 mg, 73 % utbytte). MS (apci) $m/z = 415,1$ ($M+H$).

Eksempel 98

5

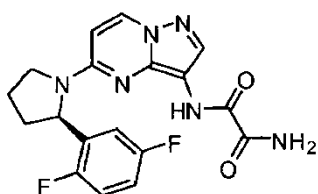


(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N²-metyloksalamid

10 Fremstilt med den samme fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 97 ved å erstatte dimetylamin med metanamin (2M, THF) og reaksjonen ble utført ved romtemperatur i stedet for ved reflux. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved reversfase kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 60 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et hvitt faststoff (50 mg, 79 % utbytte). MS (apci)

15 $m/z = 401,1$ ($M+H$).

Eksempel 99



20 **(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)oksalamid**

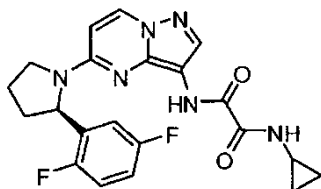
Fremstilt med den samme fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 97 ved å erstatte dimetylamin med ammoniakk (7 M, metanol), og reaksjonen ble utført ved 50 °C natten over. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved reversfase kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 55 % acetonitril/vann for å gi

25

sluttproduktet som et hvitt faststoff (50 mg, 82 % utbytte). MS (apci) m/z = 387,1 (M+H).

Eksempel 100

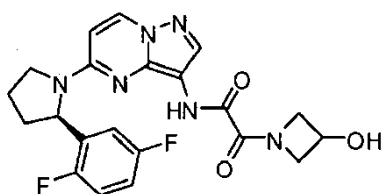
5



(R)-N¹-syklopropyl-N2-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)oksalamid

- 10 Fremstilt med den samme fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 97 ved å erstatte dimetylamin med syklopropanamin, og reaksjonen ble utført ved omgivelsestemperatur i stedet for ved reflux. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved reversfase kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 65 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et hvitt faststoff (50 mg, 74 %
- 15 utbytte). MS (apci) m/z = 427,2 (M+H).

Eksempel 101



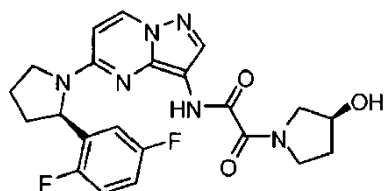
- 20 **(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-(3-hydroksyazetidin-1-yl)-2-oksoacetamid**

- 25 Fremstilt med den samme fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 97 ved å erstatte dimetylamin med azetidin-3-ol og reaksjonen ble utført ved 50 °C natten over. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved reversfase kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 55 % acetonitril/vann for å gi

sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (53 mg, 75 % utbytte). MS (apci) $m/z = 443,1$ (M+H).

Eksempel 102

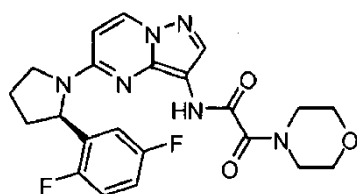
5



N-(5-((R)-2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-((S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oksoacetamid

- 10 Fremstilt med den samme fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 97 ved å erstatte dimetylammin med (S)-pyrrolidin-3-ol og reaksjonen ble utført ved omgivelsestemperatur i 1 time i stedet for ved reflux. Det ubearbeidede produktet ble renset ved reversfase kolonnekromatografi, eluerende med 5 til 55 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (54 mg, 75 % utbytte). MS (apci) $m/z = 457,2$ (M+H).
- 15

Eksempel 103



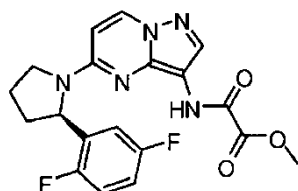
- 20 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-morfolino-2-oksoacetamid

- 25 Fremstilt med den samme fremgangsmåten som beskrevet i eksempel 97 ved å erstatte dimetylammin med morfolin og reaksjonen ble utført ved 50 °C i 1 time. Det ubearbeidede produktet ble renset ved reversfase kolonnekromatografi,

eluerende med 5 til 60 % acetonitril/vann for å gi sluttproduktet som et blek-gulaktig faststoff (52 mg, 72 % utbytte). MS (apci) $m/z = 457,1$ ($M+H$).

Eksempel 104

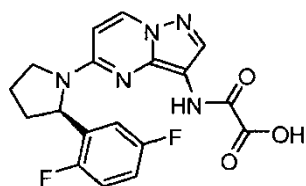
5



(R)-metyl 2-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylamino)-2-oksoacetat

- 10 EN DCM (5 ml, 0,7928 mmol)-løsning av (R)-5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin (preparat B; 250 mg, 0,7928 mmol) og DIEA (0,2071 ml, 1,189 mmol) ble først avkjølt i et isvannbad, deretter ble metyl 2-klor-2-oksoacetat (0,07657 ml, 0,8325 mmol) ble tilsatt reaksjonen dråpevis. Isbad ble fjernet og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i ca. 10
- 15 minutter for å nå fullføring. Reaksjonen ble vasket med 10 % sitronsyre (vandig). Det vandige sjiktet ble tilbakevasket med DCM. Det kombinerte organiske sjiktet ble vasket med 1:1 vann/saltløsning, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert. Den ubearbeidede oljen rest ble direkte renses ved silikakromatografi, eluerende med EtOAc/heksan 1:1 til 2:1, for å gi
- 20 sluttproduktet som et blek-gulaktig, skumaktig pulver (270 mg, 85 % utbytte). MS (apci) $m/z = 402,2$ ($M+H$).

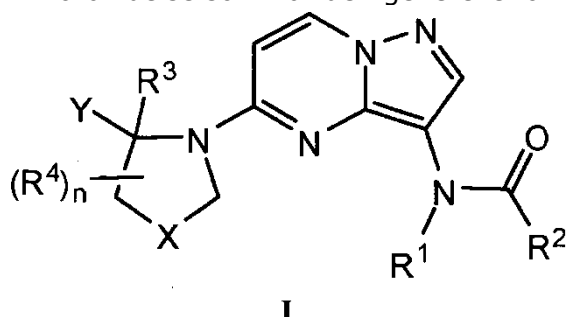
Eksempel 105



25

(R)-2-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylamino)-2-oksoeddiksyre

(R)-metyl 2-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylamino)-2-oksoacetat (eksempel 104; 100 mg, 0,249 mmol) ble løst i en blanding løsemiddel av THF:MeOH:vann (2:2:1, 1 ml), fulgt av tilsetning av LiOH-H₂O (31,4 mg, 0,747 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 10 minutter for å nå fullføring. Reaksjonen ble konsentrert, re-løst i vann (20 ml) og surgjort med 6 N HCl. Utfellingen ble vakuumfiltrert, skylt med vann, heptan og tørket på høyvakuum for å gi sluttproduktet som et fint blek-gulaktig pulver (50 mg, 52 % utbytte). MS (apci negativ) m/z = 386,1 (M-H).

Patentkrav**1.** Forbindelse som har den generelle formelen I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

5 R^1 er H eller (1-6C alkyl);

R^2 er NR^bR^c , (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF_3 , (1-4C)hydroksyalkyl, -(1-4C alkyl)hetAr¹, -(1-4C alkyl)NH₂, -(1-4C alkyl)NH(1-4C alkyl), -(1-4C alkyl)N(1-4C alkyl)₂, hetAr², hetCyc¹, hetCyc², fenyl som er eventuelt substituert med NHSO₂(1-4C alkyl) eller (3-6C)sykloalkyl som er eventuelt substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(1-4C alkyl), CO₂H, C(=O)NR^eR^f eller C(=O)OR^g;

R^b er H eller (1-6C alkyl);

R^c er H, (1-4C)alkyl, (1-4C)hydroksyalkyl, hetAr³ eller fenyl, hvori nevnte fenyl er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, CN, CF₃ og -O(1-4C alkyl),

eller NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte heterosykliske ring er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4C)alkoksy, -OC(=O)(1-4C alkyl), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C alkyl) og (1-4C)hydroksyalkyl,

eller NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen, og som eventuelt har et andre ringheteroatom eller -gruppe valgt fra N, O og SO₂, hvori den heterosykliske ringen er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF₃, (1-4C)alkyl, CO₂(1-4C alkyl), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C alkyl) og okso,

eller NR^bR^c danner en 7-8-leddet broet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, og som eventuelt har et andre ringheteroatom valgt fra N og O, hvori nevnte ring er eventuelt substituert med CO₂(1-4C alkyl);

hetAr¹ er en 5-leddet heteroarylring som har 1-3 ringnitrogenatomer;

hetAr² er 5-6-leddet heteroarylring som har minst ett nitrogenringatom, og som eventuelt har et andre ringheteroatom uavhengig valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra (1-4C alkyl), halogen, -(1-4 C)alkoksy og NH(1-4C alkyl);

5 hetCyc¹ er en karbonbundet 4-6- leddet azasyklisk ring eventuelt substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra (1-4C alkyl) og CO₂(1-4C alkyl);

hetCyc² er en pyridinon- eller pyridazinonring som er eventuelt substituert med en substituent valgt fra (1-4C)alkyl;

10 hetAr³ er en 5-6-leddet heteroarylring som har 1-2 ringheteroatomer uavhengig valgt fra N og O og eventuelt substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra (1-4C)alkyl;

R^e er H eller (1-4C)alkyl;

R^f er H, (1-4C)alkyl eller (3-6C)sykloalkyl;

15 eller NR^eR^f danner en 4-6-leddet azasyklisk ring som eventuelt som har et ytterligere ringheteroatom valgt fra N og O, hvori den azasykliske ringen er eventuelt substituert med OH;

R^g er H eller (1-6C)alkyl;

20 Y er (i) fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituerter uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF₃ og CHF₂ eller (ii) en 5-6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori nevnte heteroarylring er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer;

X er null, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- eller -CH₂NR^d-;

R^d er H eller (1-4C alkyl);

25 R³ er H eller (1-4C alkyl);

hver R⁴ er uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkyl, OH, (1-4 C)alkoksy, NH₂, NH(1-4C alkyl) og CH₂OH; og

n er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

30 **2.** Forbindelse ifølge krav 1, hvori R² er NR^bR^c, (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF₃, (1-4C)hydroksyalkyl, -(1-4C alkyl)hetAr¹, -(1-4C alkyl)NH₂, -(1-4C alkyl)NH(1-4C alkyl), - (1-4C alkyl)N(1-4C alkyl)₂, hetAr², hetCyc¹, hetCyc², fenyl som er eventuelt substituert med NHSO₂(1-4C alkyl) eller (3-6C)sykloalkyl som er

eventuelt substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, OMe, NH₂, NHMe, N(CH₃)₂, F, CF₃, CO₂(1-4C alkyl) eller CO₂H.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R² er NR^bR^c.

5

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori:

NR^bR^c danner en 4-leddet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, hvori nevnte ring er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, OH, (1-4C alkyl), (1-4 C)alkoksy, -OC(=O)(1-4C alkyl), NH₂, -NHC(=O)O(1-4C alkyl) og (1-4C)hydroksyalkyl,

10

eller NR^bR^c danner en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har et ringheteroatom som er nitrogen, og som eventuelt har et andre ringheteroatom eller -gruppe valgt fra N, O og SO₂, hvori den heterosykliske ringen er eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra OH, halogen, CF₃, (1-4C)alkyl, CO₂(1-4C alkyl), CO₂H, NH₂, NHC(=O)O(1-4C alkyl) og okso,

15

eller NR^bR^c danner en 7-8-leddet broet heterosyklisk ring som har et ringnitrogenatom, og som eventuelt har et andre ringheteroatom valgt fra N og O, hvori nevnte ring er eventuelt substituert med CO₂(1-4C alkyl).

20

5. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R² er (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF₃, -(1-4C alkyl)hetAr¹ eller -(1-4C alkyl)NH(1-4C alkyl).

6. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R² er hetAr², hetCyc¹ eller hetCyc².

25

7. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R² er fenyl eventuelt substituert med NHSO₂(1-4C alkyl).

8. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R² er (3-6C)sykloalkyl som er eventuelt substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, CF₃, CO₂(1-4C alkyl) eller CO₂H.

30

9. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R² er C(=O)NR^eR^f eller C(=O)OR^g.

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, hvori X er null, -CH₂- eller -CH₂CH₂-.

35

11. Forbindelse ifølge krav 10, hvori X er -CH²-.

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori X er $\text{CH}_2\text{O}-$.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori X er $-\text{CH}_2\text{NR}^d-$.

5

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori Y er fenyl eventuelt substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, (1-4C)alkoksy, CF_3 og CHF_2 .

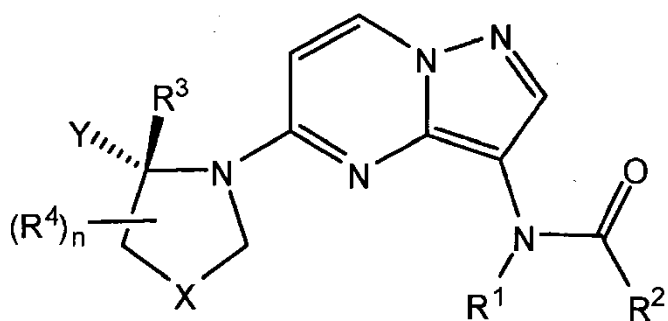
10

15. Forbindelse ifølge krav 14, hvori Y er fenyl, 3-fluorfenyl, 2,5-difluorfenyl, 2-klor-5-fluorfenyl, 2-metoksyfenyl, 2-metoksy-5-fluorfenyl, 2-trifluormetyl-5-fluorfenyl, 2-difluormetyl-5-fluorfenyl eller 3-klor-5-fluorfenyl.

15

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori Y er en 5–6-leddet heteroarylring som har et ringheteroatom valgt fra N og S, hvori nevnte ring er eventuelt substituert med ett eller flere halogenatomer.

17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–16, hvori Y har den absolutte konfigurasjonen i figur **Ia**:

**Ia**

20

18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–17, hvori R^3 er H.

19. Forbindelse ifølge krav 1, som er et trifluoracetatsalt, et sulfatsalt eller et hydrokloridsalt.

25

20. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:

- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksyazetidin-1-karboksamid;
- (R)-3-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1,1-dimetylurea;
- 5 (R)-1-tert-butyl-3-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)urea;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-fenylurea;
- 10 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)isobutyramid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-6-okso-1,6-dihydropyridazin-3-karboksamid;
- (R)-N-(5-(4,4-difluor-2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksyazetidin-1-karboksamid;
- 15 (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksyazetidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morfolin-4-karboksamid;
- N-(5-(2-(3-fluorfenyl)-2-metylpyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksyazetidin-1-karboksamid;
- 20 (R)-N-(5-(2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksyazetidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksyazetidin-1-karboksamid;
- 25 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morfolin-4-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksypyrrrolidin-1-karboksamid;
- (3R,4R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3,4-dihidroksypyrrrolidin-1-karboksamid;
- 30 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metoksyazetidin-1-karboksamid;

- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksy-3-metylazetidin-1-karboksamid;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-(4-fluorfenyl)urea;
- 5 (R)-1-(4-klorfenyl)-3-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)urea;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-(4-metoksyfenyl)urea;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metoksyazetidin-1-karboksamid;
- 10 (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksy-3-metylazetidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)morfolin-4-karboksamid;
- 15 (S)-tert-butyl 4-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-2-metylpiperazin-1-karboksylat;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-isopropylpiperazin-1-karboksamid;
- 20 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-etylpiperazin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-metylpiperazin-1-karboksamid;
- 25 N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3,5-dimetylpiperazin-1-karboksamid;
- (S)-tert-butyl 4-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-2-metylpiperazin-1-karboksylat;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-karboksamidhydroklorid;
- 30 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksyazetidin-1-karboksamid;

- (R)-metyl-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)syklopropankarboksylat;
- (R)-1-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)syklopropankarboksylsyre;
- 5 (S)-N-(5-((R)-2-(3-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- 10 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- 15 (S)-N-(5-((R)-2-(2-(difluormetyl)-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- 20 (R)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- 25 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pivalamid;
- (R)-tert-butyl 3-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)azetidin-1-karboksylat;
- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)azetidin-3-karboksamid;
- 30 (R)-tert-butyl 4-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylkarbamoyl)-4-metylpiperidin-1-karboksylat;

- (R)-N-(5-(2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-hidroksy-2-metylpropanamid;
- 5 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-(trifluormetyl)syklopropankarboksamid;
- (R)-1-cyano-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)syklopropankarboksamid;
- 10 (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-metylpyrrolidin-2-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-fluor-2-metylpropanamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-(isopropylamino)tiazol-4-karboksamid;
- 15 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-metyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyrazin-2-karboksamid;
- 20 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metylpirazin-2-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metylpikolinamid;
- 25 (R)-5-klor-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid;
- (R)-4-klor-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid;
- 30 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpikolinamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hidroksy-2,2-dimetylpropanamid;

- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-hydroksysyklopropankarboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-metyl-2-(metylamino)propanamid;
- 5 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pyrimidin-2-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid;
- 10 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylpikolinamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-4-karboksamid;
- (R)-6-klor-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)pikolinamid;
- 15 (R)-4-(etylsulfonamido)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)benzamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamid;
- 20 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metoksypikolinamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)nikotinamid;
- 25 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)isonikotinamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-6-metyl nikotinamid;
- 30 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-metoksynikotinamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-metylisonikotinamid;

- (S)-N-(5-((R)-2-(2-klor-5-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-5-metylpyrazin-2-karboksamid;
- 5 (R)-N-(5-(2-(3-fluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-1-metyl-1 H-imidazol-2-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- 10 (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-(trifluormetyl)fenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- 15 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluorpyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (R)-N-(5-((R)-2-(5-fluorpyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- 20 (S)-N-(5-((R)-2-(5-fluor-2-metoksyfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypiperidin-1-karboksamid;
- (1S,4S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-oksa-5-azabisyklo[2,2,1]heptan-5-karboksamid;
- 25 (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksypyrrolidin-1-karboksamid;
- (1S,3R)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksysyklopentankarboksamid;
- (1S,3S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksysyklopentankarboksamid;
- 30 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroksysyklobutankarboksamid;

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N²,N²-dimetyloksalamid;

(R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-N²-metyloksalamid;

5 (R)-N¹-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)oksalamid;

(R)-N¹-syklopropyl-N²-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)oksalamid;

10 (R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-(3-hydroksyazetidin-1-yl)-2-oksoacetamid;

N-(5-((R)-2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-((S)-3-hydroksypyrrolidin-1-yl)-2-oksoacetamid;

(R)-N-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-2-morfolino-2-oksoacetamid;

15 (R)-metyl 2-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylamino)-2-oksoacetat;

(R)-2-(5-(2-(2,5-difluorfenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-ylamino)-2-oksoeddiksyre;

og farmasøytisk akseptable salter derav.

20

21. Farmasøytisk sammensetning, som omfatter en forbindelse med formelen I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel fortynner eller bærer.

25

22. Forbindelse med formelen I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av smerte, cancer, inflammasjon, nevrodegenerativ sykdom eller *Typanosoma cruzi*-infeksjon hos et pattedyr.

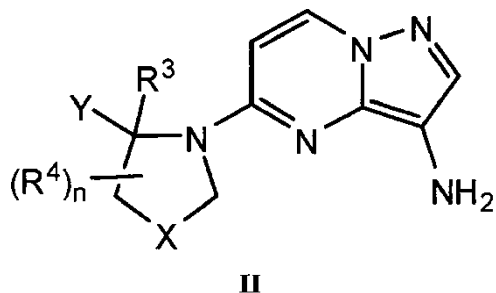
30

23. Forbindelse med formelen I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av osteolytisk sykdom hos et pattedyr.

35

24. Fremgangsmåte for fremstillingen av en forbindelse ifølge krav 1, hvilken omfatter:

(a) for en forbindelse med formel I hvori R^2 er NR^bR^c , å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II**



med en forbindelse som har formelen HNR^bR^c i nærværet av en koblingsreagens; eller

5

(b) for en forbindelse med formel I hvori R^2 er NR^bR^c og R^b er H, å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II** med en forbindelse som har formelen $O=C=N-R^c$; eller

(c) for en forbindelse med formel I hvori R^2 er $hetAr^2$ eller en fenyling som er eventuelt substituert med $NHSO_2(1-4C \text{ alkyl})$, å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II** med en tilsvarende forbindelse som har formelen $HOC(=O)R^2$ i nærværet av en koblingsreagens og en base; eller

10

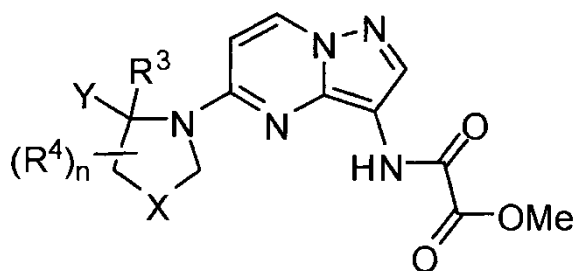
(d) for en forbindelse med formel I hvori R^2 er (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF_3 , (1-4C)hydroksyalkyl eller (3-6C)sykloalkyl som er eventuelt substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, CF_3 , $CO_2(1-4C \text{ alkyl})$ eller CO_2H , å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II** med en tilsvarende forbindelse som har formelen $(R^2CO)_2O$ i nærværet av en base; eller

15

(e) for en forbindelse med formel I hvori R^2 er (1-4C)alkyl, (1-4C)fluoralkyl, CF_3 , (1-4C)hydroksyalkyl eller (3-6C)sykloalkyl som er eventuelt substituert med (1-4C alkyl), CN, OH, CF_3 , $CO_2(1-4C \text{ alkyl})$ eller CO_2H , å omsette en tilsvarende forbindelse med formel **II** med en tilsvarende forbindelse som har formelen $HOC(=O)R^2$ i nærværet av en koblingsreagens og en base;

20

(f) for en forbindelse med formel I hvori R^2 er $C(=O)NR^eR^f$, å omsette en forbindelse med formel **VII**



VII

med en forbindelse som har formelen $\text{HNR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ i nærværet av en base; eller

(g) for en forbindelse med formel I hvori R^2 er $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{g}}$, å omsette en forbindelse med formel II med metyl 2-klor-2-oksoacetat og behandling med et

5

alkalihydroksid for å fremstille en forbindelse med formel I hvor R^{g} er H; og

fjerning eller tilsetning av hvilke som helst beskyttelsesgrupper, hvis ønskelig, og dannelsen av et salt hvis ønskelig.