

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202290692 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.06.10

(22) Дата подачи заявки  
2020.08.25

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)

(54) ТРИАЗОЛОПИРИМИДИНЫ КАК ИНГИБИТОРЫ A2A/A2B

(31) 62/891,685

(32) 2019.08.26

(33) US

(86) PCT/US2020/047714

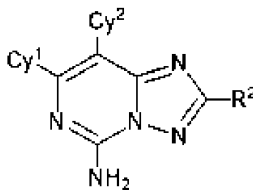
(87) WO 2021/041360 2021.03.04

(71) Заявитель:  
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:  
Хань Хэон, Чжао Лэ, Яо Вэньцин,  
Ван Сяочжао (US)

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

(57) Заявка относится к соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам, которые модулируют активность аденозиновых рецепторов, например рецепторов подтипов A2A и A2B, и могут быть использованы при лечении заболеваний, связанных с активностью аденозиновых рецепторов, включая, например, рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания.

A1

202290692

202290692

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573393EA/061

### ТРИАЗОЛОПИРИМИДИНЫ КАК ИНГИБИТОРЫ A2A/A2B

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США 62/891,685, поданной 26 августа 2019 г., описание которой включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к триазолопиримидиновым соединениям, которые модулируют активность аденозиновых рецепторов, например, подтипы A2A и A2B, и применимы для лечения заболеваний, связанных с активностью аденозиновых рецепторов, включая, например, рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Аденозин представляет собой внеклеточную сигнальную молекулу, которая может модулировать иммунный ответ через многие типы иммунных клеток. Аденозин был впервые признан физиологическим регулятором тонуса коронарных сосудов Drugy и Szent-György (Sachdeva, S. and Gupta, M. Saudi Pharmaceutical Journal, 2013, 21, 245-253), однако только в 1970 г. Sattin и Rall показали, что аденозин регулирует функцию клеток посредством захвата специфических рецепторов на клеточной поверхности (Sattin, A., и Rall, TW, 1970. Mol. Pharmacol. 6, 13-23; Hasko, G., et al., 2007, *Pharmacol. Ther.* 113, 264-275).

Аденозин играет жизненно важную роль в различных других физиологических функциях. Он участвует в синтезе нуклеиновых кислот, когда связан с тремя фосфатными группами; он образует АТФ, неотъемлемый компонент клеточной энергетической системы. Аденозин может образовываться в результате ферментативного расщепления внеклеточного АТФ или может также высвобождаться из поврежденных нейронов и глиальных клеток, проходя через поврежденную плазматическую мембрану (Tautenhahn, M. et al. Neuropharmacology, 2012, 62, 1756-1766). Аденозин оказывает различные фармакологические эффекты как на периферии, так и в центральной нервной системе посредством действия на специфические рецепторы, локализованные на клеточных мембранах (Matsumoto, T. et al. Pharmacol. Res., 2012, 65, 81-90). Описаны альтернативные пути образования внеклеточного аденозина. Эти пути включают выработку аденозина из никотинамиддинуклеотида (НАД) вместо АТФ совместным действием CD38, CD203a и CD73. Независимое от CD73 продуцирование аденозина также может происходить с помощью других фосфатов, например, щелочной фосфатазы или простатоспецифической фосфатазы.

У человека известно четыре подтипа аденозиновых рецепторов, включая рецепторы A1, A2A, A2B и A3. A1 и A2A являются рецепторами с высоким сродством, тогда как A2B и A3 являются рецепторами с низким сродством. Аденозин и его агонисты

могут действовать через один или более из этих рецепторов и могут модулировать активность аденилатциклазы, фермента, ответственного за увеличение циклического АМФ (цАМФ). Различные рецепторы оказывают различное стимулирующее и ингибирующее действие на этот фермент. Повышенные внутриклеточные концентрации цАМФ могут подавлять активность иммунных и воспалительных клеток (Livingston, M. et al., *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178).

Рецептор аденозина A2A может передавать сигналы на периферию и в ЦНС, при этом агонисты исследуются в качестве противовоспалительных препаратов, а антагонисты исследуются при нейродегенеративных заболеваниях (Carlsson, J. et al., *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 3748-3755). В большинстве типов клеток подтип A2A ингибирует внутриклеточные уровни кальция, тогда как A2B их потенцирует. Рецептор A2A, в целом, ингибирует воспалительную реакцию иммунных клеток (Borrmann, T. et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52(13), 3994-4006).

Рецепторы A2B в высокой степени экспрессируются в желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре, легких и на тучных клетках (Antonioli, L. et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Рецептор A2B, хотя структурно тесно связан с рецептором A2A и способен активировать аденилатциклазу, функционально отличается от него. Было высказано предположение, что этот подтип может использовать системы передачи сигнала, отличные от аденилатциклазы (Livingston, M. et al., *Inflamm. Res.*, 2004, 53, 171-178). Среди всех аденозиновых рецепторов аденозиновый рецептор A2B является рецептором с низким сродством, который, как считается, не действует в физиологических условиях и активируется вследствие повышения уровня внеклеточного аденозина (Ryzhov, S. et al. *Neoplasia*, 2008, 10, 987-995). Активация аденозинового рецептора A2B может стимулировать аденилатциклазу и фосфолипазу C посредством активации белков Gs и Gq соответственно. Также было описано связывание с митоген-активируемыми протеинкиназами (Borrmann, T. et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52(13), 3994-4006).

В иммунной системе задействование передачи сигналов аденозина может быть критическим регуляторным механизмом, защищающим ткани от чрезмерных иммунных реакций. Аденозин может негативно модулировать иммунные ответы через многие типы иммунных клеток, включая Т-клетки, естественные клетки-киллеры, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки и клетки-супрессоры миелоидного происхождения (Allard, B. et al. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7-16).

В опухолях этот путь захватывается микроокружением опухоли и саботирует противоопухолевую способность иммунной системы, способствуя прогрессированию рака. В микроокружении опухоли аденозин в основном генерировался из внеклеточного АТФ посредством CD39 и CD73. Несколько типов клеток могут генерировать аденозин, экспрессируя CD39 и CD73. Это относится к опухолевым клеткам, Т-эффекторным клеткам, Т-регуляторным клеткам, ассоциированным с опухолью макрофагам, супрессорным клеткам миелоидного происхождения (MDSC), эндотелиальным клеткам, ассоциированным с раком фибробластам (CAF) и мезенхимальным

стромальным/стволовым клеткам (MSC). Гипоксия, воспаление и другие иммуносупрессивные сигналы в микроокружении опухоли могут индуцировать экспрессию CD39, CD73 и последующую выработку аденозина. В результате уровень аденозина в солидных опухолях необычно высок по сравнению с нормальными физиологическими условиями.

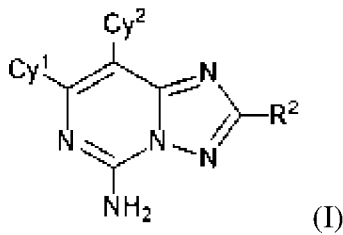
A2A в основном экспрессируются на клетках лимфоидного происхождения, включая Т-эффекторные клетки, Т-регуляторные клетки и естественные киллеры. Блокирование рецептора A2A может предотвратить последующие иммуносупрессивные сигналы, которые временно инактивируют Т-клетки. Рецепторы A2B в основном экспрессируются на клетках моноцитного происхождения, включая дендритные клетки, ассоциированные с опухолью макрофаги, супрессивные клетки миелоидного происхождения (MDSC) и мезенхимальные стромальные/стволовые клетки (MSC). Блокирование рецептора A2B в доклинических моделях может подавлять рост опухоли, блокировать метастазирование и увеличивать презентацию опухолевых антигенов.

Что касается профиля безопасности блокады ADORA2A/ADORA2B (A2A/A2B), все мыши с нокаутом рецептора A2A и A2B являются жизнеспособными, не проявляют аномалий роста и фертильны (Allard, B. et al. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 29, 7-16). Мыши A2A KO демонстрировали повышенные уровни провоспалительных цитокинов только после заражения LPS и отсутствие признаков воспаления на исходном уровне (Antonioli, L. et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Мыши A2B KO демонстрировали нормальное количество тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, но повышенное воспаление на исходном уровне (TNF-альфа, IL-6) у наивных мышей A2B KO (Antonioli, L. et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Преувеличенная выработка TNF-альфа и IL-6 была обнаружена после лечения LPS. Мыши A2B KO также демонстрировали увеличение молекул сосудистой адгезии, которые опосредуют воспаление, а также адгезию/скатывание лейкоцитов; усиленную активацию тучных клеток; повышенную чувствительность к IgE-опосредованной анафилаксии и повышенную утечку из сосудов и приток нейтрофилов при гипоксии (Antonioli, L. et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857).

Таким образом, существует потребность в разработке новых лигандов, селективных к аденозиновым рецепторам, например, подтипов A2A и A2B, для лечения таких заболеваний, как рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания. Это применение направлено на эту потребность и другие.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится, *среди прочего*, к соединениям формулы (I):



или их фармацевтически приемлемым солям, при этом составные элементы определены в данном документе.

В данном изобретении также предлагаются фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В данном изобретении также предлагаются способы ингибирования активности аденозинового рецептора, включающие приведение рецептора в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью.

В данном изобретении также предлагаются способы лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной экспрессией аденозиновых рецепторов, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

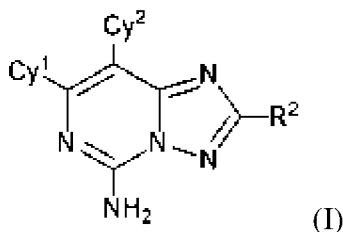
В данном изобретении также предлагается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из описанных в данном документе способов.

В данном изобретении также предлагается использование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для применения в любом из описанных в данном документе способов.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

### Соединения

Данное изобретение относится, *среди прочего*, к соединениям формулы (I):



или их фармацевтически приемлемым солям; где:

$R^2$  выбран из L-W и L-W'-Z;

при этом L выбран из  $C_{1-3}$  алкила,  $-C_{1-3}$  алкил-O-,  $-O-C_{1-3}$  алкил-,  $-C_{1-3}$  алкил-NH-,  $-NH-C_{1-3}$  алкил-,  $-NH-C_{1-3}$  алкил-NH- и  $-N(C_{1-3}$  алкил)-;

при этом W представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из циано, галогена и  $C_{1-3}$  алкила;

при этом W' представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, причем

каждый из фенила или 5-6-членного гетероарила  $W'$  необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из циано, галогена и  $C_{1-3}$  алкила; и

при этом  $Z$  представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, причем каждый из фенила или 5-6-членного гетероарила  $Z$  необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из циано, галогена,  $C_{1-3}$  алкила, амина и  $C_{1-3}$  алкокси;

$Su^1$  выбран из цианофенила и цианофторфенила; и

$Su^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкокси,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-3}$  алкила) и  $N(C_{1-3}$  алкил) $_2$ , и при этом образующий кольцо атом углерода  $Su^2$  необязательно замещен оксо-группой.

В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^2$  представляет собой L-W.

В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^2$  представляет собой L-W'-Z.

В некоторых вариантах осуществления изобретения L выбран из  $-CH_2-$ ,  $-NH-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-NH-CH(CH_3)-$  и  $-NH-C(CH_3)_2-$

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представляет собой пиридинил, который необязательно замещен 1 или 2 группами, каждая из которых независимо выбрана из метила, фтора и циано.

В некоторых вариантах осуществления изобретения  $W'$  выбран из тетразолила и фенила, причем фенил необязательно замещен фтором.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Z выбран из фенила, пиридинила, пиразолила, тиазолила, пиримидинила и пиазинила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из циано, галогена, метила, амина и метокси.

В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Su^1$  представляет собой 3-цианофенил, необязательно замещенный фтором.

В некоторых вариантах осуществления изобретения  $Su^2$  выбран из пиримидинила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридинила, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазинила, пиридинила, диметиламинопиридинила, аминопиридинила, 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридинила, метилпиридинила, диметилпиридинила и метоксиметилпиридинила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) выбрано из:

3-(5-амино-2-((5-(3-аминофенил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(6-метилпиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-((5-(пиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;



3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрила;

3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-(пиридин-2-иламино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(3-метилпиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((пиридин-2-илокси)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;



2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

3-(5-амино-2-((1-(пиридин-2-ил)этил)амино)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с] пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((2-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)амино)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиридин-2-ил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиридин-2-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло [1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(пиридин-4-ил)-2-((5-(пиридин-4-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиридин-3-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиридин-4-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло [1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с] пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила; и

3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I выбрано из:

3-(5-амино-2-((5-(3-аминофенил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(6-метоксипиридин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((5-(пиридин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(2-((5-(1H-пиразол-1-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((5-(тиазол-4-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((5-(пиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((5-(пиразин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-((5-(пиридин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиридин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло [1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)-2-((5-(пиридин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2-аминопиридин-4-ил)-2-((5-(пиридин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-(2-фтор-6-(пиридин-4-ил)бензил)-8-(пиридин-4-ил)-



с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)амино)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((пиридин-2-илокси)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиридин-2-ил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиридин-2-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(пиридин-4-ил)-2-((5-(пиридин-4-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиридин-3-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиридин-4-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-

[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила; и

3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой (S)-энантиомер одного из предшествующих соединений или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой (R)-энантиомер одного из предшествующих соединений или его фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, следует понимать, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления изобретения, также могут быть предложены в комбинации в одном варианте осуществления изобретения. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также предложены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах описания данного изобретения описаны двухвалентные соединяющие заместители. В частности, предполагается, что каждый двухвалентный соединяющий заместитель включает как прямую, так и обратную формы указанного соединяющего заместителя. Например,  $-NR(CR'R'')_n-$  включает как  $-NR(CR'R'')_n-$ , так и  $(CR'R'')_nNR-$ . Предполагается, что когда в структуре явно требуется соединяющая группа, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, являются соединяющими группами.

Термин «n-членный», где n равен целому числу, как правило, описывает количество атомов, образующих кольцо, во фрагменте, где количество атомов, образующих кольцо, равно n. Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

В контексте данного документа фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Заместители выбираются независимо, и замещение может быть в любом химически доступном положении. В контексте данного документа термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и замещен заместителем. Один двухвалентный заместитель, *например*, оксо, может замещать два атома водорода. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью.

В контексте данного документа фраза «каждая «переменная» независимо выбрана из» означает по существу то же самое, что и «в каждом случае «переменная» выбирается из».

Во всех определениях термин «C<sub>n-m</sub>» обозначает диапазон, который включает

конечные точки, где  $n$  и  $m$  равны целым числам и указывают на количество атомов углерода. Примеры включают  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$  и аналогичные соединения.

В контексте данного документа термин « $C_{n-m}$  алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть неразветвленной или разветвленной, содержащей от  $n$  до  $m$  атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, например, метил (Me), этил (Et), *n*-пропил (*n*-Pr), изопропил (*изо*-Pr), *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *втор*-бутил; высшие гомологи, например, 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и аналогичные соединения. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода.

В контексте данного документа, термин « $C_{n-m}$  алкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, в которой алкильная группа содержит от  $n$  до  $m$  атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси), бутокси (например, *n*-бутокси и *трет*-бутокси) и аналогичные соединения. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «амино» означает группу формулы  $-NH_2$ .

В контексте данного документа термин «галоген» или «галоген» относится к F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой Cl.

В контексте данного документа термин «гетероарил» относится к моноциклическому ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один гетероатом в кольце, выбранный из N, O, S и B. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильное кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O, S и B. В некоторых вариантах осуществления изобретения любой образующий кольцо N в гетероарильном фрагменте может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил представляет собой пятичленное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил представляет собой шестичленное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарильная группа содержит от 1 до 4 гетероатомов, образующих кольцо, от 1 до 3 гетероатомов, образующих кольцо, от 1 до 2 гетероатомов, образующих кольцо, или 1 гетероатом, образующий кольцо. В случае, если гетероарильная группа содержит более одного гетероатома в кольце, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин, дигидропиридин,

дигидропиридазин, пиррол, пиразол, азолил, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, фуран, тиофен, триазол, тетразол, тиadiaзол, триазин.

В некоторых местах определения или варианты осуществления изобретения относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновое кольцо, пиридиновое кольцо и т. д.). Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены по любому атому в кольце при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может быть присоединено по любому положению в кольце, при этом пиридин-3-ильное кольцо присоединяется по положению 3.

В контексте данного документа термин «оксо» относится к атому кислорода (т.е. =O) в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу при присоединении к атому углерода (например, C=O или C(O)), или при присоединении к гетероатому азота или серы, образующему нитрозо, сульфинильную или сульфонильную группу.

В контексте данного документа термин «независимо выбранный из» означает, что каждое появление переменной или заместителя независимо выбрано в каждом случае из применимого списка.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть асимметрическими (например, имеющими один или более стереоцентров). Предполагаются все стереоизомеры, например, энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по данному изобретению, которые содержат асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, как, например, разделение рацемических смесей или с использованием стереоселективного синтеза. Также в соединениях, описанных в данном документе, могут присутствовать различные геометрические изомеры олефинов, двойных связей C=N и тому подобного, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в данном изобретении. *Цис*- и *транс*- геометрические изомеры соединений по данному изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет (R)-конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет (S)-конфигурацию. Формулы (*например*, формулы (I), (II) и т. д.), предложенные в данном документе, включают стереоизомеры соединений.

Разделение рацемических смесей соединений может проводиться любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая представляет собой оптически активную солеобразующую органическую кислоту. Подходящими разделяющими агентами для способов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, например, формы D и L винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных

оптически активных камфорсульфоновых кислот, например,  $\beta$ -камфорсульфоновой кислоты. Другие разделяющие агенты, пригодные для способов фракционной перекристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы  $\alpha$ -метилбензиламина (например, S и R формы, или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинола, норэфедрина, эфедрина, N-метилэфедрина, циклогексилэтиламина, 1,2-диаминоциклогексана и аналогичных соединений.

Разделение рацемических смесей также может быть проведено элюированием на колонке, содержащей оптически активный разделяющий агент (например, динитробензоилфенилглицин). Подходящая композиция элюирующего растворителя может быть определена специалистом в данной области техники.

Соединения, предложенные в данном документе, также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают вследствие замещения одинарной связи соседней двойной связью вместе с сопутствующим переходом протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают кето-енольные пары, амид-имидокислотные пары, лактам-лактимные пары, енамин-иминные пары и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H- 1,2,4-триазол, 1H- и 2H- изоиндол, 2-гидроксипиридин и 2-пиридон, а также 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокированы в одной форме с использованием подходящего замещения.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться вместе с другими веществами, например, водой и растворителями (например, гидраты и сольваты) или могут быть выделены.

В некоторых вариантах осуществления изобретения получение соединений может включать добавление кислот или оснований для влияния, например, на катализ заданной реакции или для образования солевых форм, например, соли присоединения кислот.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, предложенные в данном изобретении, или их соли являются по существу выделенными. Под «по существу выделенные» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или по существу отделено от среды, в которой оно получали или обнаружено. Частичное отделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями, предложенными в данном документе. Существенное отделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% мас. соединений, предложенных в данном документе, или их солей. Способы выделения соединений и их солей являются обычными в данной области техники.

Подразумевается, что термин «соединение» в контексте данного документа



включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы представленных структур. Предполагается, что соединения, идентифицированные в данном документе по названию или структуре в виде одной конкретной таутомерной формы, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

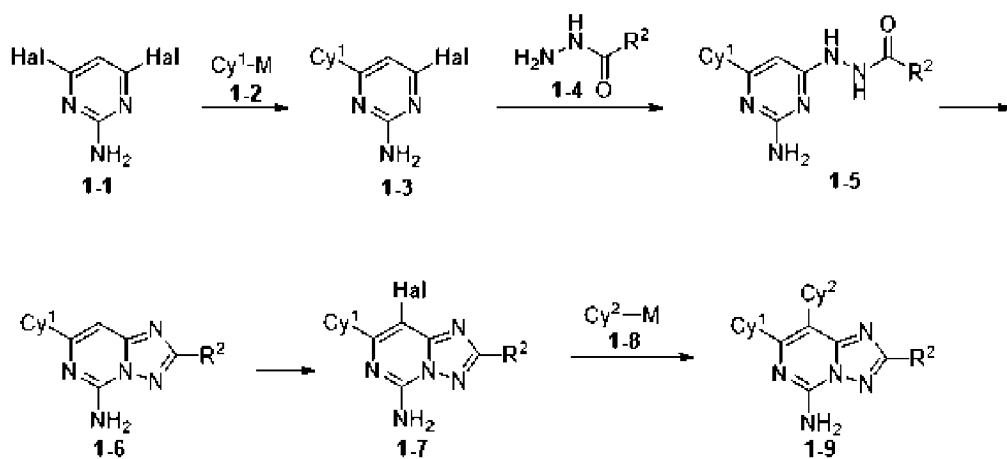
Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, пропорционально разумному соотношению пользы/риска.

Данная заявка также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, при этом исходное соединение модифицируют посредством превращения существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, например, аминами; щелочные или органические соли с кислотными остатками, например, карбоновыми кислотами; и аналогичные соли. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены посредством взаимодействия свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, например, эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Списки пригодных солей представлены в публикациях *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17-е изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, стр. 1418 и *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), содержание каждой из которых включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

### *Синтез*

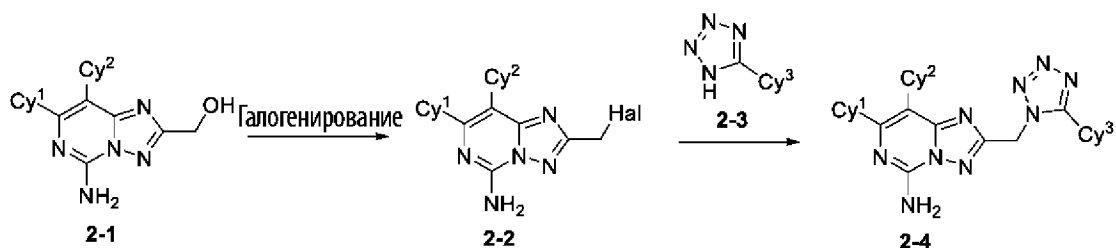
Как должно быть понятно специалистам в данной области техники, предложенные в данном документе соединения, включая их соли и стереоизомеры, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных способов синтеза.

### **Схема 1**



Соединения формул **1-9** могут быть синтезированы путем синтеза, предложенным на **Схеме 1**. Исходный материал **1-1** сначала подвергается реакции перекрестного сочетания с реагентом **1-2** с образованием соединения **1-3**, в котором М представляет собой бороную кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующим образом замещенный металл [например, М представляет собой  $B(OR)_2$ ,  $Sn(\text{алкил})_3$  или  $Zn-Hal$ ], в стандартных условиях перекрестного сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) или в стандартных условиях перекрестного сочетания Стилла (например, в присутствии палладиевого катализатора) или в стандартных условиях перекрестного сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора). Реакция нуклеофильного ароматического замещения ( $S_NAr$ ) соединения **1-3** гидразидом **1-4** затем дает соединение **1-5**, которое подвергается реакции циклизации при повышенной температуре в присутствии подходящего реагента, например, N, O-бис(триметилсилил)ацетамида с получением бицикла **1-6**. Галогенирование **1-6** подходящим реагентом, например, N-бромсукцинимидом (NBS), дает соединение **1-7**. Конечный продукт **1-9** может быть получен реакцией перекрестного сочетания между соединением **1-7** и производным формулы **1-8с** использованием процедур, аналогичных описанным для получения соединения **1-3** из исходного материала **1-1**. На различных стадиях этой синтетической последовательности группа  $R^2$  может быть дополнительно функционализирована.

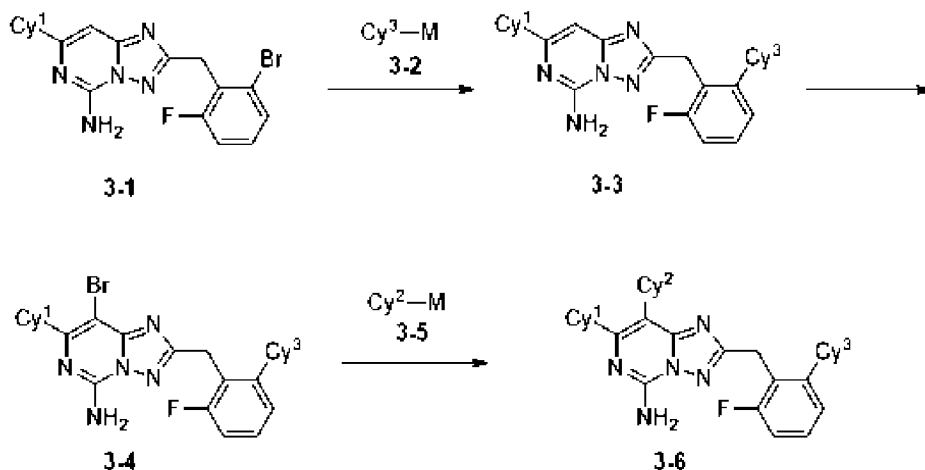
### Схема 2



Соединения формулы **2-4** могут быть синтезированы путем синтеза, предложенным на **Схеме 2**. Усовершенствованный промежуточный продукт **2-1** (который может быть получен с использованием процедур синтеза, как показано на **схеме 1**) сначала подвергается реакции галогенирования (с использованием подходящего реагента,

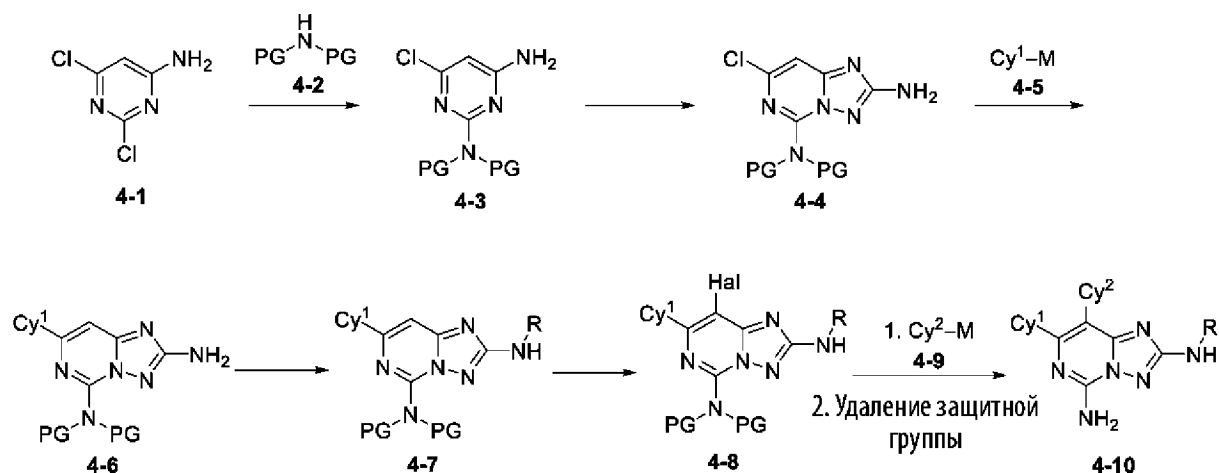
например, тионилхлорида) с образованием соединения **2-2** (Hal представляет собой галогенид, например, F, Cl, Br или I). Затем соединение **2-2** может быть подвергнуто реакции нуклеофильного замещения ( $S_N2$ ) с реагентами формулы **2-3с** получением соединения **2-4**.

**Схема 3**



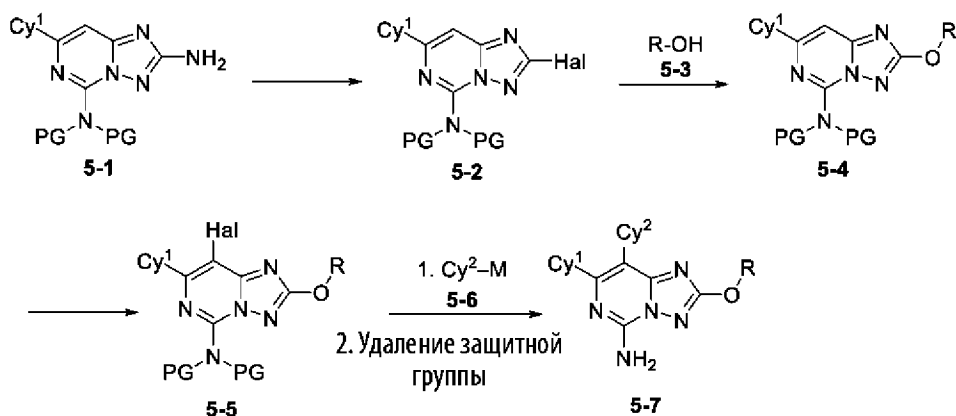
Соединения формулы **3-6** могут быть синтезированы путем синтезирования, предложенным на **Схеме 3**. Усовершенствованный промежуточный продукт **3-1** (который может быть получен с использованием процедур синтеза, как показано на **Схеме 1**) сначала подвергается реакции перекрестного сочетания с реагентом **3-2** с получением соединения **3-3**, в котором М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующим образом замещенный металл [*например*, М представляет собой  $B(OR)_2$ ,  $Sn(Alkyl)_3$  или  $Zn-Hal$ ], в стандартных условиях перекрестного сочетания Сузуки (*например*, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или в стандартных условиях перекрестного сочетания Стилла (*например*, в присутствии палладиевого катализатора), или в стандартных условиях перекрестного сочетания Негиши (*например*, в присутствии палладиевого катализатора). Реакция бромирования (NBS) **3-3** дает соединение **3-4**. Затем соединение **3-4** может быть подвергнуто реакции перекрестного сочетания с реагентом **3-5**, с использованием процедур, аналогичных описанным для получения соединения **3-3** из **3-1**, с получением соединения **3-6**.

**Схема 4**



Соединения формулы **4-10** могут быть синтезированы путем синтеза, предложенным на **Схеме 4**. Реакция селективного нуклеофильного ароматического замещения ( $S_NAr$ ) исходного вещества **4-1** с амином **4-2** (ЗГ представляет собой подходящую защитную группу, например, 4-метоксибензил) дает соединение **4-3**. Затем соединение **4-3** может быть циклизовано в промежуточное соединение **4-4** с помощью соответствующих химических превращений, например, двухстадийной последовательности с использованием *O*-этилкарбоизотиоцианатидата и гидрохлорида гидросиламина. Реакция перекрестного сочетания между **4-4** и реагентом формулы **4-5**, в котором М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответствующим образом замещенный металл [например, М представляет собой  $B(OR)_2$ ,  $Sn(Alkyl)_3$ , или  $Zn-Hal$ ], в стандартных условиях перекрестного сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или в стандартных условиях перекрестного сочетания Стилла (например, в присутствии палладиевого катализатора), или в стандартных условиях перекрестного сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора), будет давать промежуточное соединение **4-6**. Затем аминогруппа **4-6** может быть функционализована с использованием подходящих химических превращений, например, в условиях сочетания Бухвальда-Хартвига в присутствии палладиевого катализатора (например, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)]палладия(II) и основания (например, *трет*-бутоксид натрия) или в условиях восстановительного аминирования (например, в присутствии подходящего источника гидрида) с получением **4-7**. Галогенирование **4-7** с использованием подходящего реагента, например, *N*-бромсукцинимид (NBS), дает соединение **4-8**. Реакция перекрестного сочетания между **4-8** и производным формулы **4-9** с использованием процедур, аналогичных описанным для получения соединения **4-6** из соединения **4-4**, с последующим удалением защитной группы дает продукт **4-10**.

**Схема 5**



Соединения формулы **5-7** могут быть синтезированы путем синтеза, предложенным на **Схеме 5**. Аминогруппу соединения **5-1** (которая может быть получена с помощью процедур синтеза, предложенных на **схеме 4**) можно сначала превратить в галоген с помощью подходящих химических превращений, например, реакции Сандмейера (*например*, в присутствии подходящего окислителя, например, изобутилнитрита и подходящего источника галогена) с получением **5-2**. Затем реакция нуклеофильного ароматического замещения ( $S_NAr$ ) соединения **5-2** со спиртом **5-3** в присутствии подходящего основания дает соединение **5-4**. Галогенирование **5-4** с использованием подходящего реагента, например, N-бромсукцинимид (NBS), дает соединение **5-5**. Реакция перекрестного сочетания между **5-5** и производным формулы **5-6с** последующим удалением защитной группы дает продукт **5-7**.

#### *Способы применения*

Соединения по данному изобретению могут модулировать активность аденозиновых рецепторов, например, рецепторов подтипов A2A и A2B. Соответственно, соединения, соли или стереоизомеры, описанные в данном документе, могут быть использованы в способах ингибирования аденозиновых рецепторов (например, рецепторов A2A и/или A2B) посредством приведения в контакт рецептора с любым одним или более соединениями, солями или композициями, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения или соли могут быть использованы в способах ингибирования активности аденозинового рецептора у индивидуума/пациента, нуждающегося в ингибировании, посредством введения эффективного количества соединения или соли, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения модуляция представляет собой ингибирование. В некоторых вариантах осуществления изобретения приведение в контакт происходит *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения приведение в контакт происходит *ex vivo* или *in vitro*.

Соединения или соли, описанные в данном документе, могут быть селективными. Под «селективным» подразумевается, что соединение связывается с рецептором аденозина или ингибирует его с большей аффинностью или эффективностью, соответственно, по сравнению с по меньшей мере одним другим рецептором, киназой и т.

д. Соединения по данному изобретению также могут быть двойными антагонистами (т. е. ингибиторами) аденозиновых рецепторов, например, аденозиновых рецепторов A2A и A2B.

Другой аспект данного изобретения относится к способам лечения заболевания или расстройства, связанного с рецептором аденозина, у индивидуума (например, пациента) посредством введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы одного или более соединений по данному изобретению или их фармацевтической композиции. Заболевание или расстройство, связанное с аденозиновым рецептором, может включать любое заболевание, расстройство или состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью аденозинового рецептора, включая сверхэкспрессию и/или аномальные уровни активности.

Соединения по данному изобретению полезны при лечении заболеваний, связанных с активностью аденозиновых рецепторов, включая, например, рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания, иммуномодулирующие расстройства, заболевания центральной нервной системы и диабет.

Основываясь на важной роли аденозиновых, например, A2A, A2B, рецепторов во многих механизмах иммуносупрессии, разработка ингибиторов может стимулировать иммунную систему для подавления прогрессирования опухоли. Ингибиторы аденозиновых рецепторов могут быть использованы для лечения, отдельно или в комбинации с другими видами терапии, рака мочевого пузыря, рака легких (например, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), метастазов в легкие), меланомы (например, метастатической меланомы), рака молочной железы, рака шейки матки, рака яичников, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака пищевода, рака предстательной железы, рака почки, рака кожи, рака щитовидной железы, рака печени, рака матки, рака головы и шеи и почечно-клеточного рака (Antonioli, L. et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). См. также <https://globenewswire.com/news-release/2017/04/04/954192/0/en/Corvus-Pharmaceuticals-Announces-Interim-Results-from-Ongoing-Phase-1-1b-Study-Demonstrating-Safety-and-Clinical-Activity-of-Lead-Checkpoint-Inhibitor-CPI-444-in-Patients-with-Adva.html>; Cekic C. et al., *J Immunol*, 2012, 188:198-205; Iannone, R. et al., *Am. J. Cancer Res.* 2014, 4:172-181 (исследование показывает, что блокирование как A2A, так и CD73 усиливает противоопухолевую активность терапии моноклональными антителами (mAb) против CTLA-4 на модели мышинной меланомы B16F10); Iannone, R. et al., *Neoplasia*, 2013, 15:1400-1410 и Beavis PA., et al., *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2013, 110:14711-14716 (исследование показывает, что блокада A2A и CD73 снижает метастазирование в модели опухоли молочной железы 4T1 с высокой экспрессией CD73). В некоторых вариантах осуществления изобретения рак предстательной железы представляет собой метастатический устойчивый к кастрации рак предстательной железы (mCRPC). В некоторых вариантах осуществления изобретения

колоректальный рак представляет собой колоректальную карциному (CRC).

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), меланому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак предстательной железы, рак печени, цветной рак, рак эндометрия, рак мочевого пузыря, рак кожи, рак матки, рак почки, рак желудка или саркому. В некоторых вариантах осуществления изобретения саркома представляет собой опухоль Аскина, ботриоидную саркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную гемангиоэндотелиому, злокачественную шванному, остеосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, ангиосаркому, филодную цистосаркому, взрывающую дерматофибросаркому, десмоидную опухоль, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, эпителиоидную саркому, внескелетную хондросаркому, внескелетную остеосаркому, фибросаркому, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гемангиоперицитому, гемангиосаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, лимфосаркому, злокачественную опухоль оболочки периферических нервов (MPNST), нейрофибросаркому, рабдомиосаркому, синовиальную саркоэндотелиому или недифференцированную плеоморфную саркому.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой мезотелиому или аденокарциному. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой мезотелиому. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой аденокарциному.

MDSC (супрессорные клетки миелоидного происхождения) представляют собой гетерогенную группу иммунных клеток миелоидной линии (семейство клеток, происходящих из стволовых клеток костного мозга). MDSC сильно размножаются в патологических ситуациях, например, при хронических инфекциях и раке, в результате измененного кроветворения. MDSC отличаются от других типов миелоидных клеток тем, что они обладают выраженной иммунодепрессивной активностью, а не иммуностимулирующими свойствами. Подобно другим миелоидным клеткам, MDSC взаимодействуют с другими типами иммунных клеток, включая Т-клетки, дендритные клетки, макрофаги и естественные клетки-киллеры, чтобы регулировать их функции. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения и прочее, описанные в данном документе, могут быть использованы в способах, относящихся к раковой ткани (например, опухолям) с высокой инфильтрацией MDSC, включая солидные опухоли с высоким базальным уровнем инфильтрации макрофагов и/или MDSC.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи (HNSCC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), колоректальный рак, меланому, рак яичников, рак мочевого пузыря, почечно-клеточный рак, рак печени или гепатоцеллюлярную карциному.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному

изобретению можно применять для лечения воспаления легких, включая индуцированный блеомицином легочный фиброз и повреждение, связанное с дефицитом аденозиндезаминазы (Baraldi, et al., *Chem. Rev.*, 2008, 108, 238-263).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению можно применять для лечения воспалительного заболевания, например, аллергических реакций (например, аллергических реакций, зависящих от аденозинового рецептора A<sub>2B</sub>) и другие иммунные реакции, зависящие от аденозинового рецептора. Другие воспалительные заболевания, которые можно лечить соединениями по данному изобретению, включают респираторные заболевания, сепсис, реперфузионное повреждение и тромбоз.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению можно применять для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, например, ишемической болезни сердца (инфаркта миокарда, стенокардии, сердечной недостаточности), цереброваскулярного заболевания (инсульта, транзиторной ишемической атаки), заболевания периферических артерий и атеросклероза и аневризмы аорты. Атеросклероз является основным этиологическим фактором многих видов сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз начинается в подростковом возрасте с жировых полос, которые прогрессируют в бляшки во взрослом возрасте и, наконец, приводят к тромботическим событиям, вызывающим окклюзию сосудов, что приводит к клинически значимой заболеваемости и смертности. Антагонисты аденозинового рецептора A<sub>2B</sub> и аденозинового рецептора A<sub>2A</sub> могут быть полезными для предотвращения образования атеросклеротических бляшек (Eisenstein, A. et al., *J. Cell Physiol.*, 2015, 230(12), 2891-2897).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению можно применять для лечения нарушений двигательной активности; дефицита, вызванного дегенерацией стриатонигральной дофаминовой системы; и болезни Паркинсона; некоторых мотивационных симптомов депрессии (Collins, LE et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2012, 100, 498-505.).

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению можно применять для лечения диабета и связанных с ним расстройств, например, резистентности к инсулину. Диабет влияет на выработку аденозина и экспрессию аденозиновых рецепторов A<sub>2B</sub> (A<sub>2BR</sub>), которые стимулируют выработку IL-6 и CRP, резистентность к инсулину и связь между однонуклеотидными полиморфизмами гена A<sub>2B</sub>R (ADORA2B SNP) и воспалительными маркерами. Повышенная передача сигналов A<sub>2BR</sub> при диабете может частично повышать резистентность к инсулину за счет повышения уровня провоспалительных медиаторов. Селективные блокаторы A<sub>2BR</sub> могут быть полезны для лечения резистентности к инсулину (Figler, R. A. et al. *Diabetes*, 2011, 60 (2), 669-679).

Считается, что соединения, предложенные в данном документе, например, соединения формулы (I) или любые их варианты, могут обладать удовлетворительным



фармакологическим профилем и многообещающими биофармацевтическими свойствами, например, токсикологическим профилем, метаболизмом и фармакокинетическими свойствами, растворимостью и проницаемостью. Следует понимать, что определение подходящих биофармацевтических свойств находится в пределах знаний специалиста в данной области техники, *например*, определение цитотоксичности в клетках или ингибирование определенных мишеней или каналов для определения потенциальной токсичности.

Термины "индивидуум" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей.

Фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке биологический или медицинский ответ, к которому стремится исследователь, ветеринар, доктор или другой врач.

Термин «лечение» или «терапия» относится к одному или более из (1) ингибирования заболевания; *например*, ингибирования заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т. е.* остановки дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) смягчения заболевания; *например*, смягчения заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т. е.*, регрессии патологии и/или симптоматики), например, снижение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению применимы для предотвращения или снижения риска развития любого из упомянутых в данном документе заболеваний; *например*, предотвращения или снижения риска развития заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к указанному заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания.

#### Виды комбинированной терапии

##### I. Терапия иммунной контрольной точки

В некоторых вариантах осуществления изобретения двойные ингибиторы A2A и A2B, предложенные в данном документе, могут быть использованы в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения рака, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления изобретения комбинация с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, как описано в данном документе, может быть использована для лечения меланомы. Соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек. Типичные ингибиторы иммунных контрольных точек включают

ингибиторы, направленные на молекулы таких иммунных контрольных точек, как CD20, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу стимулирующей контрольной точки, выбранной из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой ингибирующую молекулу контрольной точки, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, предложенные в данном документе, могут быть использованы в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR-бета.

В некоторых вариантах осуществления изобретения двойные ингибиторы A2A и A2B, предложенные в данном документе, могут быть использованы в комбинации с одним или более агонистами молекул иммунных контрольных точек, например, OX40, CD27, OX40, GITR и CD137 (также известным как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD1, антитело против PD-L1 или антитело против CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело против PD-1. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475), дурвалумаб (Imfinzi®), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001, мгA012, PDR001, АВ122 или AMP-224. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело против PD-1 представляет собой мгA012. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против PD1 представляет собой SHR-1210. Другое(ие) противораковое(ые) средство(а) включает(ют) терапевтические средства на основе антител, например, 4-1BB (например, урелумаб или утомилумаб).

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело против PD-L1. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известное как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело против PD-L1

представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор PD-1 и PD-L1, например, моноклональное антитело против PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления изобретения анти-PD-1/PD-L1 представляет собой MCLA-136.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор представляет собой INCB086550.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело против CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело против LAG3. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекул иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, например, антитело против TIM3. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR, например, антитело против GITR. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, Amg228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор OX40, например, антитело против OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах осуществления изобретения слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, например, антитело против CD20. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления изобретения один из доменов биспецифического антитела нацелен на PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3, опухолеспецифические антигены (например, CD70) или рецептор TGF $\beta$ .

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпокадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

Как указано далее, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т. д. могут быть объединены с заявленным соединением в виде однократной или непрерывной лекарственной формы, или они могут быть введены одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

## II. Лечение рака

На рост и выживаемость клеток рака могут влиять многочисленные сигнальные пути. Таким образом, для лечения таких состояний целесообразно комбинировать различные ингибиторы ферментов/белков/рецепторов, демонстрирующие различные предпочтения в отношении мишеней, активность которых они модулируют. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь) может уменьшать вероятность возникновения устойчивости к лекарственному средству в клеточной популяции и/или уменьшать токсичность лечения.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более другими ингибиторами ферментов/белков/рецепторов или с одним или более терапевтическими средствами для лечения заболеваний, например, рака. Примеры заболеваний и показаний, поддающихся лечению комбинированной терапией, включают описанные в данном документе.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическими агентами, например, химиотерапевтическими средствами, иммуноонкологическими агентами, ингибиторами метаболических ферментов, ингибиторами хемокиновых рецепторов и ингибиторами фосфатазы, а также средствами таргетной терапии, например, Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF и ингибиторами киназы FAK. Одно или более дополнительных фармацевтических средств могут быть введены пациенту одновременно или последовательно.

Например, соединения, раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака и других заболеваний или расстройств, описанных в данном документе: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназы, киназы фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые

могут быть объединены с соединениями по данному изобретению для лечения рака и других заболеваний и расстройств, описанных в данном документе, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, например, INCB54828, INCB62079 и INCB63904), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, *барицитиниб или INCB39110*), ингибитор IDO (например, эпакадостат, NLG919 или BMS-986205), ингибитор LSD1 (например, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (например, INCB50797 и INCB50465), ингибитор Pim, ингибитор CSF1R, тирозинкиназы рецептора TAM (Tyro-3, Ax1 и Mer), ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), например, ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы брома и дополнительных терминальных членов семейства (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, например, INCB54329 и INCB57643) и антагонист аденозинового рецептора или их комбинации.

Примеры антител для применения в комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, трастузумаб (например, анти-HER2), ранибизумаб (например, анти-VEGF-A), бевацизумаб (торговое название Avastin, например, анти-VEGF, панитумумаб (например, анти-EGFR), цетуксимаб (например, анти-EGFR), ритуксан (анти-CD20) и антитела, направленные на с-MET.

Одно или более из следующих средств могут быть использованы в комбинации с соединениями по данному изобретению и представлены в виде неограничивающего списка: цитостатическое средство, цисплатин, доксорубин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптостар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метокстрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA<sup>TM</sup>(гефитиниб), TARCEVA<sup>TM</sup> (эрлотиниб), антитела к EGFR, интрон, ара-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, оксалиплатин, лейковорин, ELOXATIN<sup>TM</sup> (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, митрамицин, дезоксиформин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17.альфа.-этинилэстрадиол, диэтилстилбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестроацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклотетимид, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гозерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митоган, митоксантрон, левамизол, навельбен, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дролоксафин, гексаметилмеламин, авастин, HERCEPTIN<sup>TM</sup> (трастузумаб), BEXXAR<sup>TM</sup> (тозитумомаб), VELCADE<sup>TM</sup> (бортезомиб), ZEVALIN<sup>TM</sup> (ибритумомаб тиуксетан), TRISENOX<sup>TM</sup> (триоксид мышьяка), XELODA<sup>TM</sup> (капецитабин), винорелбин, порфирин, ERBITUX<sup>TM</sup> (цетуксимаб), тиотепа, альтретамин, мелфалан,

трастузумаб, лерозол, фулвестрант, экземестан, ифосфомид, ритуксимаб, C225 (цетуксимаб), кампат (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дазатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101,731.

Соединения по данному изобретению могут быть дополнительно использованы в комбинации с другими способами лечения рака, например, химиотерапией, лучевой терапией, терапией, направленной на опухоль, адъювантной терапией, иммунотерапией или хирургией. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (например, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, адаптивный перенос Т-клеток, агонисты рецепторов Toll, агонисты STING, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2 и аналогичную иммунотерапию. Соединения могут быть введены в комбинации с одним или более противораковыми лекарственными средствами, например, химиотерапевтическими препаратами. Примеры химиотерапевтических препаратов включают любой препарат из следующих: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2a, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролона фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумомаб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, рукапариб, стрептозоцин, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестволактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат, нирапариб, велипариб, талазопариб и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеосом (например, бортезомиб), талидомид, ревлимид и агенты, повреждающие ДНК, например, мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и аналогичные средства.

Примеры ингибиторов Vcr-Abl включают мезилат иматиниба (GLEEVEC™), нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб и понатиниб и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Vcr-Abl включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли родов и видов, раскрытых в патенте США № 5,521,184, WO 04/005281 и U.S. с серийным № 60/578,491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают мидостаурин, лестауртиниб, линифаниб, сунитиниб, сунитиниб, малеат, сорафениб, квизартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215 и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают дабрафениб, сорафениб и вемурафениб и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Примеры подходящих ингибиторов FAK включают VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 и GSK2256098 и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназы, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, устойчивых к иматинибу или другим ингибиторам киназы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению могут применяться в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении рака и могут улучшать ответ на лечение по сравнению с ответом на химиотерапевтическое средство отдельно, без усиления его токсического действия. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с химиотерапевтическим средством, предложенным в данном документе. Например, дополнительные фармацевтические агенты, используемые при лечении множественной миеломы, могут включать, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубицин, дексаметазон и велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные средства, используемые при лечении множественной миеломы, включают ингибиторы киназы Vcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK. В некоторых вариантах осуществления изобретения средство представляет собой алкилирующее средство, ингибитор протеасомы, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего средства включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор протеасомы представляет собой карфилзомиб. В

некоторых вариантах осуществления изобретения кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления изобретения иммуномодулирующее средство представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергетические эффекты являются желательными результатами комбинирования ингибитора PI3K по данному изобретению с дополнительным средством.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с ингибитором JAK или PI3K $\delta$ .

Средства могут быть объединены с данным соединением в виде однократной или непрерывной лекарственной формы, или средства могут быть введены одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более другими ингибиторами или одним или более терапевтическими средствами для лечения инфекций. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения кортикостероид, например, дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединениями по данному изобретению, причем дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли можно комбинировать с другим иммуногенным агентом, например, раковыми клетками, очищенными опухолевыми антигенами (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетками и клетками, трансфицированными генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые могут быть использованы, включают пептиды антигенов меланомы, например, пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназу, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут быть использованы в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевые клетки трансдуцируют для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления изобретения противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, например, вирусов папилломы человека (HPV), вирусов гепатита (HBV и HCV) и вируса саркомы герпеса Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном



документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли можно комбинировать с иммунизацией дендритных клеток для активации мощных противоопухолевых ответов.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацелены на эффекторные клетки, экспрессирующие рецептор Fe альфа или Fe гамма, в опухолевые клетки. Соединения по данному изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунную реакцию хозяина.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления изобретения комбинации соединений по данному изобретению с другими терапевтическими средствами могут быть введены пациенту до, в процессе и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток. Соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с трансплантацией костного мозга для лечения различных опухолей гемопозитического происхождения.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или их соли могут быть использованы в комбинации с вакцинами для стимуляции иммунного ответа на патогены, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых этот терапевтический подход может быть особенно полезен, включают патогены, против которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, против которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. Они включают, но не ограничиваются этим, ВИЧ, гепатит (А, В и С), грипп, герпес, лямблии, малярию, лейшманиоз, золотистый стафилококк, синегнойную палочку.

Вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, вирус папилломы человека, грипп, вирусы гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барр), флавивirus, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, папилломавирус, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, хламидии, риккетсиозы, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллы, протей, серратию, псевдомонаду, легионеллу, дифтерию, сальмонеллу, бациллы, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по

данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т. д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т. д.), род *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*. Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических средств известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в обычной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических средств описано в «Physicians' Desk Reference» (PDR, например, издание 1996, Medical Economics Company, Монтваль, Нью-Джерси), раскрытие которого включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

#### *Фармацевтические составы и лекарственные формы*

При использовании в качестве фармацевтических препаратов, соединения по данному изобретению могут быть введены в форме фармацевтических композиций. Эти композиции могут быть получены способами, хорошо известными в фармацевтической области техники, и могут быть введены различными путями в зависимости от того, предписано ли местное или системное лечение и от участка, подлежащего лечению. Введение является местным (включая чрескожное, эпидермальное, глазное и на слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), пульмональным (например, посредством ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в частности с помощью распылителя; интратрахеально или интраназально), перорально или парентерально. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное, внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, например интратекальное или интравентрикулярное введение. Парентеральное введение может быть осуществлено в виде однократной болюсной дозы или, например, непрерывно с использованием перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного введения включают трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, свечи, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимыми или желательными традиционные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основания, загустители и аналогичные носители.

Это изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (эксципиентами). В некоторых вариантах осуществления изобретения указанная композиция пригодна для местного введения. При приготовления композиций по изобретению, активный ингредиент, как правило, смешивают с

эксципиентом, разбавляют эксципиентом или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другой тарной единицы. Если наполнитель выполняет роль разбавителя, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как несущая лекарственное вещество среда, носитель или среда для активного ингредиента. Следовательно, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% мас. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, свечей, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

При приготовлении состава, до объединения с другими ингредиентами, активное соединение может быть измельчено с получением соответствующего размера частиц. Если активное соединение является по существу нерастворимым, то оно может быть измельчено до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение является по существу растворимым в воде, то размер частиц можно регулировать размалыванием для получения по существу однородного распределения в составе, например, около 40 меш.

Соединения по изобретению могут быть размолоты с использованием известных способов помола, например, мокрого помола для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и препаратов другого типа. Тонкоизмельченные (в форме наночастиц) препараты соединений по данному изобретению могут быть получены способами, известными в данной области техники, см., например, Международную заявку № WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие средства, например, тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие средства; эмульгирующие и диспергирующие средства; консерванты, например, метил- и пропилгидроксибензоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции по данному изобретению могут быть разработаны так, что будут обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в единичную лекарственную форму, при этом каждая дозировка содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), более часто от около 100 до около 500 мг активного ингредиента. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозировок для человеческих субъектов и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заданное количество активного материала, рассчитанное на получение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим

эксципиентом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по данному изобретению содержат от около 5 до около 50 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники понятно, что речь идет о композициях, содержащих от около 5 до около 10, от около 10 до около 15, от около 15 до около 20, от около 20 до около 25, от около 25 до около 30, от около 30 до около 35, от около 35 до около 40, от около 40 до около 45 или от около 45 до около 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по изобретению содержат от около 50 до около 500 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники понятно, что речь идет о композициях, содержащих от около 50 до около 100, от около 100 до около 150, от около 150 до около 200, от около 200 до около 250, от около 250 до около 300, от около 350 до около 400 или от около 450 до около 500 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по изобретению содержат от около 500 до около 1000 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области техники будет понятно, что речь идет о композициях, содержащих от около 500 до около 550, от около 550 до около 600, от около 600 до около 650, от около 650 до около 700, от около 700 до около 750, от около 750 до около 800, от около 800 до около 850, от около 850 до около 900, от около 900 до около 950 или от около 950 до около 1000 мг активного ингредиента.

Аналогичные дозировки могут быть использованы для соединений, описанных в данном документе, в способах и областях применения по изобретению.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировок и, как правило, вводится в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения, как правило, определяет врач в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и аналогичные обстоятельства.

Для получения твердых композиций, например, таблеток, главный активный ингредиент смешивают с фармацевтическим эксципиентом с образованием композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь соединения по данному изобретению. В случае, если указывают, что эти композиции до придания им лекарственной формы гомогенные, то понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции таким образом, чтобы композицию можно было легко разделить на равноэффективные единичные лекарственные формы, например, таблетки, драже и капсулы. Затем эту твердую композицию до придания ей лекарственной формы разделяют на единичные лекарственные формы описанных выше типов, содержащие, например, от около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по данному изобретению.

Таблетки или пилюли по данному изобретению могут быть покрыты или иным образом составлены в композицию с получением лекарственной формы, обеспечивающей преимущество длительного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний и внешний дозированный компонент, при этом последний находится в виде оболочки на формообразующем компоненте. Два указанных компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в целости в двенадцатиперстную кишку или замедленно высвободиться. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут применяться различные материалы, при этом такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в состав которых могут быть включены соединения или композиции по данному изобретению, для перорального введения или введения путем инъекции включают водные растворы, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, например, с хлопковым маслом, кунжутным маслом, кокосовым маслом или арахисовым маслом, а также с эликсирами и аналогичными фармацевтическими носителями.

Композиции для ингаляции или вдувания включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смеси и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят путем вдыхания через рот или нос для достижения местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления может быть присоединено к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Композиции на основе раствора, суспензии или порошка могут быть введены перорально или назально из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или более традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и аналогичных носителей. Композиции носителей в кремах могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или более другими компонентами, например, глицеринмоностеаратом, ПЭГ-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, в соответствующей комбинации с другими компонентами, например, глицерином, гидроксипропилцеллюлозой и аналогичными компонентами. В некоторых вариантах осуществления изобретения составы для местного применения содержат по меньшей мере

около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5% мас. соединения по данному изобретению. Местные составы могут быть соответствующе упакованы в тубики, например, по 100 г, к которым необязательно прилагаются инструкции по лечению выбранного симптома, например, псориаза или другого кожного состояния.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, назначения введения, например, для профилактики или лечения, состояния пациента, способа введения и тому подобного. Для терапевтических целей композиции могут быть введены пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, подвергаемого лечению, а также от решения лечащего врача, в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес, общее состояние пациента и аналогичных факторов.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в виде фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или подвергнуты стерилизации фильтрованием. Водные растворы могут быть упакованы для использования как есть, или лиофилизированными, при этом лиофилизированный препарат перед введением объединяют со стерильным водным носителем. рН составных препаратов, как правило, составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых из вышеперечисленных эксципиентов, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по данному изобретению может варьироваться в соответствии с, например, конкретной целью, с которой осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции может изменяться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по данному изобретению могут быть предложены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% мас./об. соединения, для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в диапазоне от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав эксципиента и путь его введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных *in vitro* в тест-системах на основе животных моделей.

Композиции по данному изобретению могут дополнительно включать одно или более дополнительных фармацевтических средств, например, химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых перечислены в данном документе.

*Меченые соединения и методы анализа*

Другой аспект осуществления данного изобретения относится к меченым соединениям по изобретению (радиоактивно меченные, флуоресцентно меченные и т. д.) которые были бы полезны не только в методах получения изображения, но также в анализе, как *in vitro* так и *in vivo*, для локализации и количественного определения рецепторов A2A и/или A2B в образцах тканей, включая человека, и для идентификации антагонистов A2A и/или A2B посредством ингибирования связывания меченого соединения. Замена одного или нескольких атомов соединений по данному изобретению также может быть полезна для создания дифференцированного ADME (всасывание, распределение, метаболизм и выведение). Соответственно, данное изобретение включает анализы аденозиновых рецепторов (например, A2A и/или A2B), содержащие такие меченые или замещенные соединения.

Данное изобретение дополнительно включает изотопно меченные соединения по изобретению. «Изотопно» или «радиоактивно меченное» соединение представляет собой соединение по изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа обычно обнаруживаемых в природе (т. е. встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими,  $^2\text{H}$  (также обозначается как D для дейтерия),  $^3\text{H}$  (также обозначается как T для трития),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Например, один или более атомов водорода в соединении по данному изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода  $\text{C}_{1-6}$  алкильной группы формулы (I) могут быть необязательно замещены атомами дейтерия, например,  $-\text{CD}_3$  заменен на  $-\text{CH}_3$ ). В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильные группы в любой из раскрытых формул, например, формуле (I), могут быть пердейтерированы.

Один или более составляющих атомов соединений, предложенных в данном документе, могут быть заменены или замещены изотопами атомов, распространенных или не распространенных в природе. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в соединении, представленном в данном документе, могут быть заменены или замещены дейтерием (например, один или более атомов водорода в  $\text{C}_{1-6}$  алкильной группе могут быть заменены атомами дейтерия, например,  $-\text{CD}_3$  замещен на  $-\text{CH}_3$ ). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение содержит два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение содержит 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах

осуществления изобретения все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления изобретения 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода присоединены к атомам углерода любого «алкильного», «алкенильного», «алкинильного», «арильного», «фенильного», «циклоалкильного», «гетероциклоалкильного» или «гетероарильного» заместители или каждая из связующих групп «-C<sub>1-6</sub> алкил-», «алкилен», «алкенилен» и «алкинилен», как описано в данном документе, необязательно заменена на атомом дейтерия.

Способы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Соединения, меченные изотопами, могут быть использованы в различных исследованиях, например, ЯМР-спектроскопии, экспериментах по метаболизму и/или анализах.

Замена на более тяжелые изотопы, например, дейтерий, может давать определенное терапевтическое преимущество в результате более высокой метаболической устойчивости, например, увеличенного периода полувыведения *in vivo* или снижения необходимых дозировок, и поэтому это может быть более выгодно в некоторых условиях. (см. *например*, A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замена в одном или более участках метаболизма может обеспечить одно или более терапевтических преимуществ.

Радионуклид, включенный в данные соединения с радиоактивной меткой, будет зависеть от конкретного применения этого соединения с радиоактивной меткой. Например, для мечения аденозиновых рецепторов *in vitro* и анализа конкуренции могут применяться соединения, которые включают <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>82</sup>Br, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I или <sup>35</sup>S. Для применения в радиовизуализации могут применяться <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br или <sup>77</sup>Br

Понятно, что «с радиоактивной меткой» или «меченое соединение» представляет собой соединение, в состав которого входит хотя бы один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления изобретения радионуклид выбран из группы, состоящей из <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>125</sup>I, <sup>35</sup>S и <sup>82</sup>Br.

Данное изобретение может дополнительно включать способы синтеза для включения радиоизотопов в соединения по изобретению. Способы синтеза для включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и средний специалист в данной области техники без труда распознает способы, применимые к соединениям по изобретению.

Меченое соединение по данному изобретению может быть использовано в анализе скрининга для идентификации/оценки соединений. Например, для нового



синтезированного или обнаруженного соединения (*m. e.*, исследуемого соединения), которое мечено, может быть оценена его способность связывать аденозиновый рецептор, отслеживая изменение его концентрации при контакте с аденозиновым рецептором посредством отслеживания мечения. Например, исследуемое соединение (меченное) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, о котором известно, что оно связывается с аденозиновым рецептором (*m. e.* стандартного соединения). Соответственно, способность исследуемого соединения конкурировать со стандартным соединением для связывания с аденозиновым рецептором прямо коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях стандартное соединение является меченым, а исследуемые соединения являются не мечеными. Следовательно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и исследуемым соединением, и, таким образом, определяют относительную связывающую способность исследуемого соединения.

### *Наборы*

Данное изобретение также включает фармацевтические наборы, применимые, например, при лечении или предотвращении заболеваний или расстройств, связанных с аденозиновым рецептором (например, рака, воспалительного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания или нейродегенеративного заболевания), которые включают одну или более тарных единиц, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по изобретению. Такие наборы могут дополнительно включать, при желании, один или более различных стандартных компонентов фармацевтических наборов, например, тарные единицы с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные тарные единицы и т. д., как будет очевидно специалистам в данной области техники. Инструкции в виде вкладышей либо этикеток с указанием количества вводимых компонентов, руководства по применению и/или руководства по смешиванию компонентов также могут быть включены в набор.

Изобретение будет более подробно описано на конкретных примерах. Приведенные ниже примеры служат для иллюстративных целей и никоим образом не предназначены для ограничения данного изобретения. Специалисты в данной области техники легко найдут множество не критичных параметров, которые могут быть изменены или модифицированы, чтобы получить точно такие же результаты. Было обнаружено, что соединения примеров ингибируют активность аденозинового рецептора (например, A2A и/или A2B) в соответствии с по меньшей мере одним описанным в данном документе анализом.

### **ПРИМЕРЫ**

Подготовительную очистку некоторых полученных соединений методом ЖХ-МС проводили на системах масс-направленного фракционирования Waters. Настройка основного оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для

работы этих систем подробно описаны в литературе (см., *например*, «Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS», K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); «Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification», K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); и «Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004)). Разделенные соединения, как правило, подвергали аналитической жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХ-МС) для анализа чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent серии 1100, ЖХ/МСД, колонка: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 мкм, 2,1×50 мм, буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФУ в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В за 3 минуты при скорости потока 2,0 мл/мин.

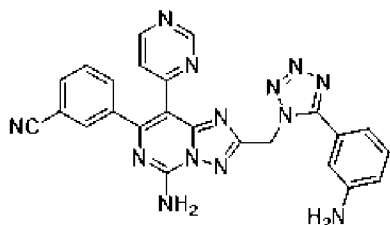
Некоторые полученные соединения также разделяли в препаративном масштабе методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектором или методом флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Обычные условия препаративной колоночной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) изложены ниже:

pH=2 очистки: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 мкм, 30×100 мм или Waters XBridge™ C<sub>18</sub> 5 мкм, колонка 30×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, градиент разделения оптимизировали для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода для конкретного соединения, как описано в литературе (см., *например*, «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

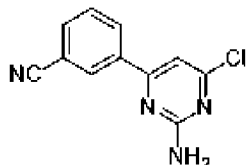
pH=10 очистки: Waters XBridge™ C<sub>18</sub> 5 мкм, 30×100 мм колонка, элюирование подвижной фазой А: 0,1% NH<sub>4</sub>OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, градиент разделения оптимизировали для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода для конкретного соединения, как описано в литературе (см., *например*, «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)).

Разделение некоторых рацемических соединений на энантиоочищенные образцы готовили в препаративном масштабе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с хиральной фазой при следующих условиях: прибор: Agilent 1100 Prep HPLC; колонка: Phenomenex Lux Cellulose-4, 21,2×250 мм, 5 мкм; элюирование изократной подвижной фазой 45% EtOH в гексанах со скоростью потока 20 мл/мин.

**Пример 1. 3-(5-амино-2-((5-(3-аминофенил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

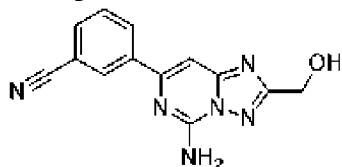


*Стадия 1: 3-(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)бензонитрил*



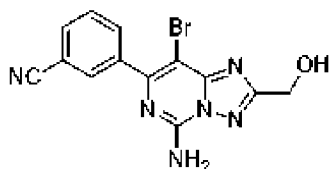
Смесь 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (2,5 г, 15,2 ммоль), (3-цианофенил)бороновой кислоты (2,02 г, 13,7 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (1,06 г, 0,92 ммоль) и карбонат натрия (3,23 г, 30,5 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл), и воду (5 мл) дегазировали азотом, затем полученную смесь нагревали и перемешивали при 60 °С в течение двух дней. После охлаждения до комнатной температуры (к. т.) смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 8%  $\text{EtOAc}$  в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_4$   $(\text{M}+\text{H})^+$ : 231,0. обнаружено: 231,0.

*Стадия 2: 3-(5-амино-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]тиримидин-7-ил)бензонитрил*



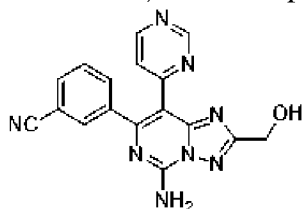
2-Гидроксиацетогидразид (2,34 г, 26,01 ммоль) добавляли к этанольному (35 мл) раствору 3-(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)бензонитрила (4,00 г, 17,34 ммоль) при к. т. После нагревания и перемешивания с обратным холодильником в течение 2 ч, реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Полученный остаток переносили в  $N, O$ -бис(триметилсилил)ацетамид (20 мл) и перемешивали при 120°С в течение 7 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., выливали на лед и оставляли перемешиваться при к. т. в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и помещали в 20 мл 1 н. раствора  $\text{HCl}$ . Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, фильтровали и водный слой нейтрализовали добавлением насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и сушили с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}$   $(\text{M}+\text{H})^+$ : 267,1; обнаружено 267,1.

*Стадия 3: 3-(5-амино-8-бром-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]тиримидин-7-ил)бензонитрил*



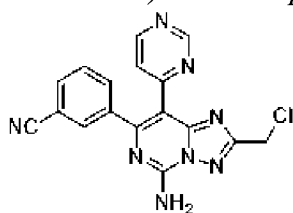
К смеси 3-(5-амино-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (1,0 г, 3,76 ммоль) в ДМФА (12 мл) при  $-30^{\circ}\text{C}$  добавляли NBS (0,67 г, 3,76 ммоль) порциями. Реакционной смеси давали медленно нагреться до  $0^{\circ}\text{C}$  с получением гомогенного раствора. После перемешивания при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и желаемый продукт собирали фильтрованием и сушили. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_6\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 345,0; обнаружено 345,0.

*Стадия 4: 3-(5-амино-2-(гидроксиметил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*



К смеси 4-(трибутилстаннил)пиримидина (0,321 г, 0,869 ммоль), 3-(5-амино-8-бром-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (0,20 г, 0,579 ммоль), CsF (0,176 г, 1,159 ммоль) и иодида меди(I) (0,022 г, 0,116 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) добавляли тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0) (0,067 г, 0,058 ммоль). Реакционную смесь продували  $\text{N}_2$  и перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 7 ч. Полученную смесь охлаждали до к. т., концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесью от 0% до 10% метанола в ДХМ, с получением продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_8\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 345,1; обнаружено 345,1.

*Стадия 5: 3-(5-амино-2-(хлорметил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*



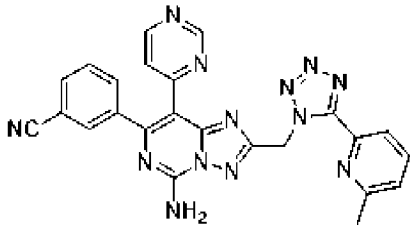
К смеси 3-(5-амино-2-(гидроксиметил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (0,1 г, 0,290 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,212 мл, 2,90 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч, концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии, элюируя смесью от 0% до 5% метанола в ДХМ, с получением продукта. ЖХ-МС рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_8$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 363,1; обнаружено 363,1.

*Стадия 6: 3-(5-амино-2-((5-(3-аминофенил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-*

*(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*

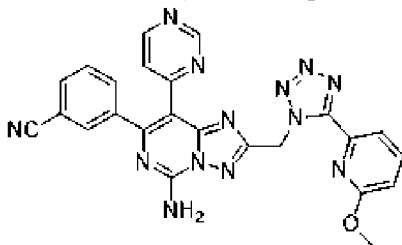
Смесь 3-(5-амино-2-(хлорметил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (10 мг, 0,028 ммоль), 3-(1Н-тетразол-5-ил)анилина (8,9 мг, 0,055 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,7 мг, 0,064 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 10 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли метанолом (4 мл) и очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>13</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 488,2; обнаружено 488,2.

**Пример 2. 3-(5-амино-2-((5-(6-метилпиримидин-2-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



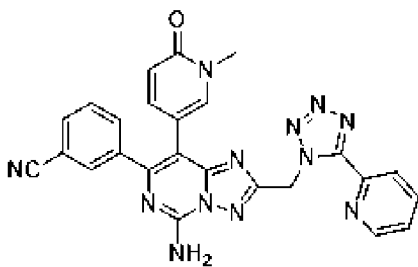
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для примера 1, с использованием 5-(м-толил)-1Н-тетразола вместо 3-(1Н-тетразол-5-ил)анилина. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>13</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 488,2; обнаружено 488,2.

**Пример 3. 3-(5-амино-2-((5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

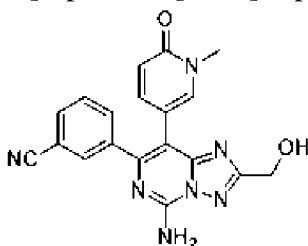


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для примера 1, с использованием 2-метокси-6-(1Н-тетразол-5-ил)пиридина вместо 3-(1Н-тетразол-5-ил)анилина. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>13</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 504,2; обнаружено 504,2.

**Пример 4. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-((5-(пиримидин-2-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

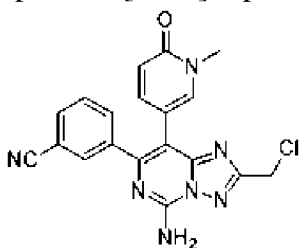


*Стадия 1: 3-(5-амино-2-(гидроксиметил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*



Смесь 3-(5-амино-8-бром-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (20 мг, 0,046 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (100 мг, 0,46 ммоль), XPhos Pd G2 (35 мг, 47 мкмоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (200 мг, 1,9 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) и воде (1,0 мл) продували азотом и герметизировали. Реакционную смесь перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до к. т., концентрировали и очищали методом колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесью от 0% до 10% метанола в ДХМ с получением продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=374,1$ ; обнаружено 374,1.

*Стадия 2: 3-(5-амино-2-(хлорметил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*



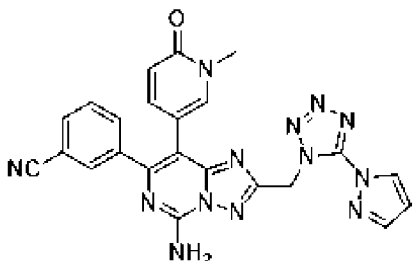
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для стадии 5 примера 1, с использованием 3-(5-амино-2-(гидроксиметил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила вместо 3-(5-амино-2-(гидроксиметил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_7\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 392,1; обнаружено 392.

*Стадия 3: 3-(5-амино-2-(хлорметил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*

Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для стадии 6 примера 1, с использованием 3-(5-амино-2-(хлорметил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила вместо 3-

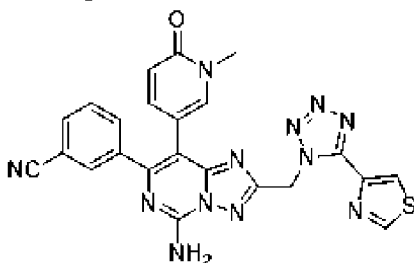
(5-амино-2-(хлорметил)-8-(пириимидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пириимидин-7-ил)бензонитрила. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{18}N_{13}O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 504,2; обнаружено 504,2

**Пример 5. 3-(2-((5-(1Н-пиразол-1-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пириимидин-7-ил)бензонитрил**



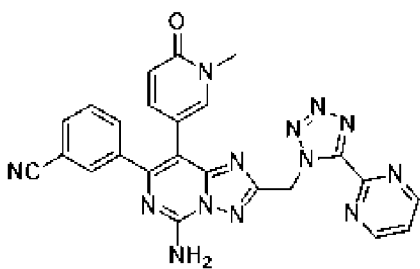
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для примера 4, с использованием 5-(1Н-пиразол-1-ил)-1Н-тетразола вместо 2-(1Н-тетразол-5-ил)пиридина. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{23}H_{18}N_{13}O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 492,5; обнаружено 492,4

**Пример 6. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((5-(тиазол-4-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пириимидин-7-ил)бензонитрил**



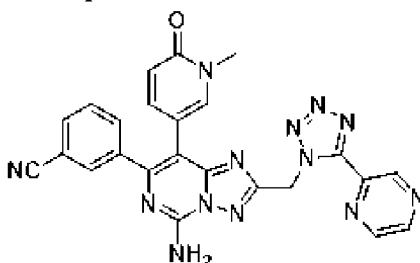
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для примера 4, с использованием 4-(1Н-тетразол-5-ил)тиазола вместо 2-(1Н-тетразол-5-ил)пиридина. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{17}N_{12}OS$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 509,1; обнаружено 509,2

**Пример 7. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((5-(пириимидин-2-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пириимидин-7-ил)бензонитрил**



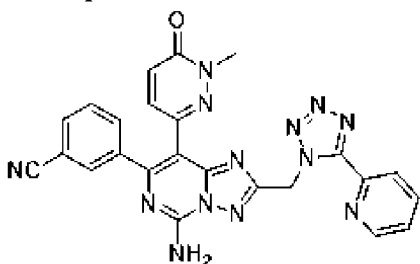
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Примера 4, 2-(1H-тетразол-5-ил)пиримидина вместо 2-(1H-тетразол-5-ил)пиридина. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{18}N_{13}O$  (M+H)<sup>+</sup>: 504,2; обнаружено 504,2

**Пример 8. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((5-(пиразин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Примера 4, 2-(1H-тетразол-5-ил)пиразин вместо 2-(1H-тетразол-5-ил)пиридин. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{18}N_{13}O$  (M+H)<sup>+</sup>: 504,2; обнаружено 504,2

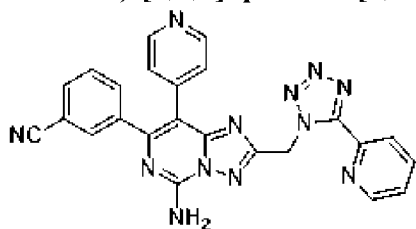
**Пример 9. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-((5-(пиридин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 4, с использованием 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она на стадии 1. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{18}N_{13}O$  (M+H)<sup>+</sup>: 504,2; обнаружено 504,2

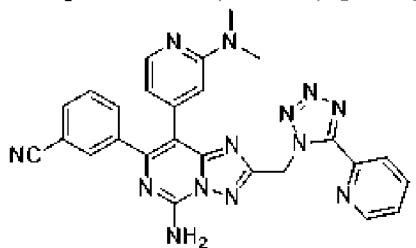


**Пример 10. 3-(5-амино-2-((5-(пиридин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



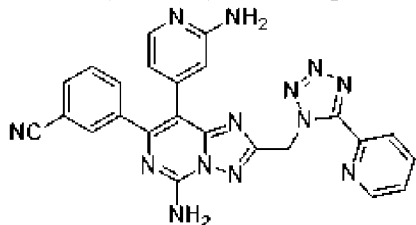
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Примера 4, с использованием пиридин-4-илбороновой кислоты вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она на стадии 1. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{17}N_{12}$  (M+H)<sup>+</sup>: 473,2; обнаружено 473,2

**Пример 11. 3-(5-амино-8-(2-(диметиламино)пиридин-4-ил)-2-((5-(пиридин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



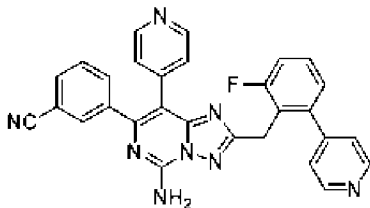
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Примера 4, с использованием (2-(диметиламино)пиридин-4-ил)бороновой кислоты вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она на стадии 1. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{26}H_{22}N_{13}$  (M+H)<sup>+</sup>: 515,2; обнаружено 515,2

**Пример 12. 3-(5-амино-8-(2-аминопиридин-4-ил)-2-((5-(пиридин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

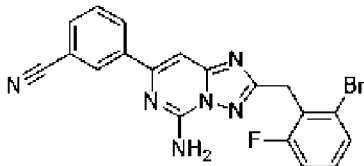


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Примера 4, с использованием (2-аминопиридин-4-ил)бороновой кислоты вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она на стадии 1. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{18}N_{13}$  (M+H)<sup>+</sup>: 488,2; обнаружено 488,2

**Пример 13. 3-(5-амино-2-(2-фтор-6-(пиридин-4-ил)бензил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

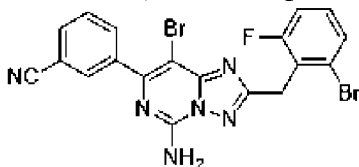


*Стадия 1: 3-(5-амино-2-(2-бром-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Примера 1, *стадия 2*, с использованием 2-(2-бром-6-фторфенил)ацетогидразида вместо 2-гидроксиацетогидразида. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{19}H_{13}BrFN_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 423,0; обнаружено 423,0.

*Стадия 2: 3-(5-амино-8-бром-2-(2-бром-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*



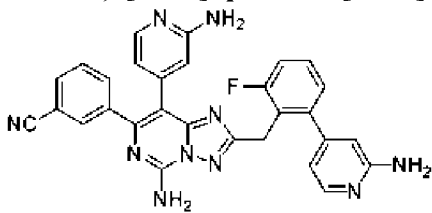
NBS (126 мг, 0,709 ммоль) добавляли к раствору ДМФА (2,00 мл) 3-(5-амино-2-(2-бром-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (300 мг, 0,709 ммоль) при к. т. После перемешивания при к. т. в течение 1 ч, разбавляли водой и полученный осадок собирали фильтрованием. Коричневое твердое вещество растворяли в ДХМ и очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя раствором от 0 до 50% EtOAc в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{19}H_{12}Br_2N_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 501,0; обнаружено 501,0.

*Стадия 3: 3-(5-амино-2-(2-фтор-6-(пиридин-4-ил)бензил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*

Смесь 3-(5-амино-8-бром-2-(2-бром-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (30 мг, 0,060 ммоль) и пиридин-4-илбороновой кислоты (8,8 мг, 0,072 ммоль), XPhos Pd G2 (4,7 мг, 6,0 ммоль) и карбоната натрия (13,0 мг, 0,123 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,20 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитывали для  $C_{29}H_{20}FN_8$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 499,2; обнаружено 499,2

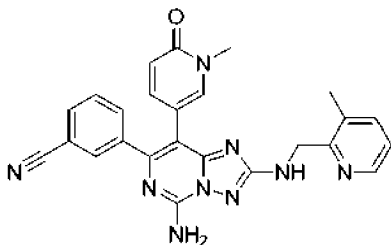
**Пример 14. 3-(5-амино-8-(2-аминопиридин-4-ил)-2-(2-(2-аминопиридин-4-ил)-**

**6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

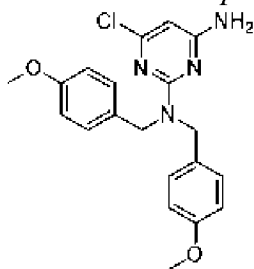


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Примера 13, с использованием (2-аминопиридин-4-ил)бороновой кислоты вместо пиридин-4-илбороновой кислоты на *стадии 3*. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{29}H_{22}FN_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: 529,2; обнаружено 529,3

**Пример 15. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

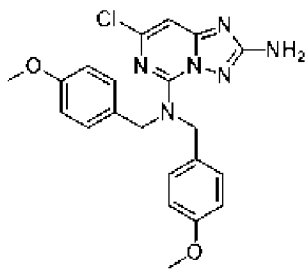


*Стадия 1: 6-хлор-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-бис(4-метоксибензил)пиримидин-2,4-диамин*



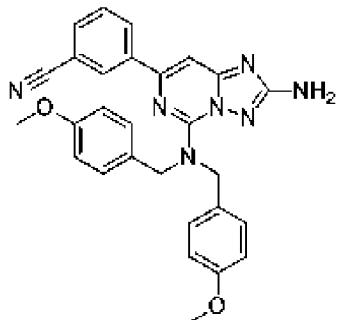
К раствору 2,6-дихлорпиримидин-4-амина (5,0 г, 31 ммоль) в 2-пропаноле (31 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (6,4 мл, 37 ммоль) и бис(4-метоксибензил)амин (7,9 г, 31 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 100 °С в течение 16 ч, охлаждали до к. т., разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой и раствором натрия хлорида, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{20}H_{22}ClN_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 385,1; обнаружено 385,1.

*Стадия 2: 7-хлор-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-бис(4-метоксибензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2,5-диамин*



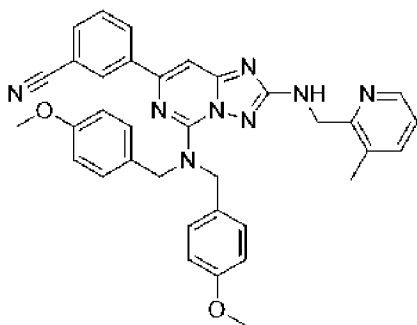
Добавляли О-этилкарбонизотиоцианатидат (3,1 мл, 26 ммоль) к 1,4-диоксановому (5,0 мл) раствору 6-хлор-N<sup>2</sup>,N<sup>2'</sup>-бис(4-метоксибензил)пиримидин-2,4-диамина (1,0 г, 2,6 ммоль) при к. т. Затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи, охлаждали до к. т. и концентрировали. Полученный материал растворяли в метаноле (12 мл) и этаноле (12 мл) и добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,91 мл, 5,2 ммоль), а затем гидрохлорид гидросиламина (0,54 г, 7,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 2 ч, охлаждали до к. т. и концентрировали. Полученный материал помещали в EtOAc, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал затем очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя раствором от 0% до 50% EtOAc в гексанах, с получением продукта. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 425,1; обнаружено 425,2.

*Стадия 3: 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*



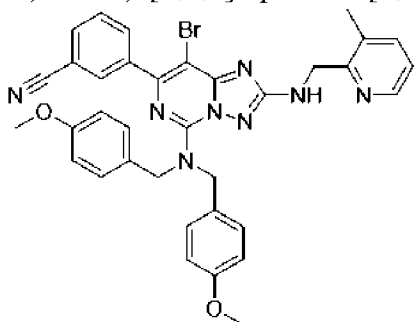
Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (330 мг, 0,42 ммоль) добавляли к смеси (3-цианофенил)бороновой кислоты (460 мг, 3,2 ммоль), 7-хлор--N<sup>5</sup>,N<sup>5'</sup>-бис-(4-метоксибензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2,5-диамина (890 мг, 2,1 ммоль) и карбоната натрия (890 мг, 8,4 ммоль) в 1,4-диоксане (8,8 мл) и воде (1,8 мл). Смесь продували N<sub>2</sub> и перемешивали при 95°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя смесью от 0% до 50% EtOAc в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 492,2; обнаружено 492,2.

*Стадия 4: 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((3-метилтиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*



3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (300 мг, 0,610 ммоль), триэтилортоформиат (508 мкл, 3,05 ммоль), 3-метилпиколинальдегид (148 мг, 1,221 ммоль) объединяли и добавляли EtOH (5 мл). Суспензию нагревали при 120 °С в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ (2 мл). К раствору осторожно добавляли тетрагидроборат натрия (46,2 мг, 1,221 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь осторожно гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали ДХМ и разделяли. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=597,2; обнаружено 597,2.

*Стадия 5:* 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-(((3-метилпиримидин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



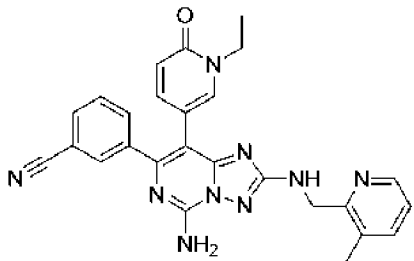
К раствору 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((3-метилпиримидин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (300 мг, 0,503 ммоль) в ДХМ (1 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (89 мг, 0,503 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, разделяли. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (от 10 до 50% AcOEt в гексане) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=675,2; обнаружено 675,2.

*Стадия 6:* 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-(((3-метилпиримидин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-(((3-метилпиримидин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (30 мг, 0,044 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2(1H)-он (20,88 мг, 0,089 ммоль), Xphos-G2 (3,49 мг, 4,44 мкмоль), карбонат натрия (9,41 мг, 0,089 ммоль) объединяли. К

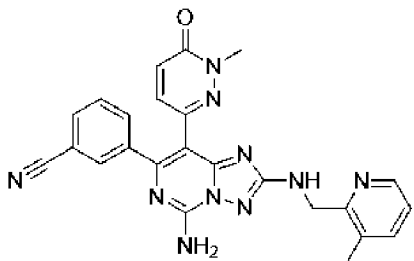
смеси добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,100 мл). Смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 3 ч, а затем упаривали. К остатку добавляли ТФУ (1 мл) и смесь нагревали при 120 °С в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=464,2; обнаружено 464,2.

**Пример 16.** 3-(5-амино-8-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



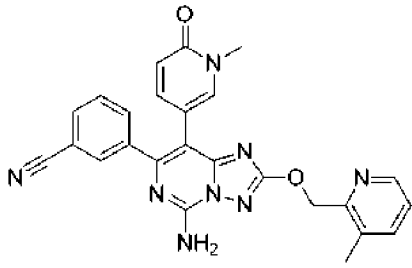
Это соединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным в Примере 15, с использованием 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=478,2; обнаружено 478,2.

**Пример 17.** 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

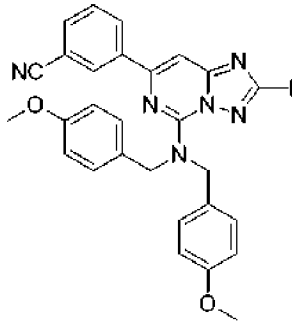


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 15 с использованием 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>10</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=465,2; обнаружено 465,2.

**Пример 18.** 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

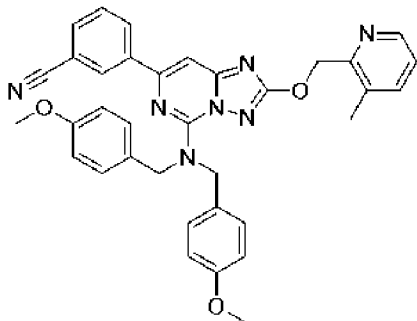


Стадия 1: 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



К раствору 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,00 мл)/ацетонитриле (3 мл) (Пример 15, стадия 3, 250 мг, 0,509 ммоль) добавляли HI (57% в воде, 201 мкл, 1,526 ммоль). Смесь нагревали до 60 °С и затем добавляли *трет*-бутилнитрит (134 мкл, 1,017 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 н. водный раствор  $\text{NH}_4\text{OH}$  и смесь трижды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (от 10 до 50%  $\text{AcOEt}$  в гексане) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{IN}_6\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=603,1$ ; обнаружено 603,1.

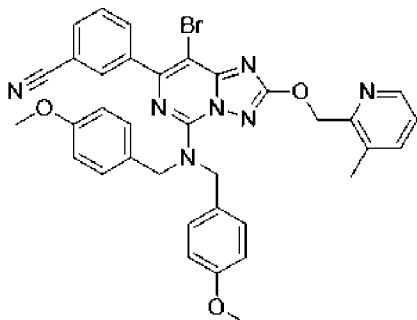
Стадия 2: 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((3-метилпиримидин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (250 мг, 0,415 ммоль), (3-метилпиримидин-2-ил)метанол (153 мг, 1,245 ммоль) объединяли и добавляли 1,4-диоксан (5 мл). К раствору добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 41,5 мг, 1,037 ммоль). Суспензию нагревали до 105 °С и перемешивали в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили

водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , разбавляли  $\text{AcOEt}$ , разделяли. Водный слой экстрагировали  $\text{AcOEt}$  и объединенный органический слой промывали концентрированным раствором соли, разделяли, сушили над  $\text{N}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали. Остаток использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_3$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z=598,2$ ; обнаружено 598,2.

*Стадия 3:* 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



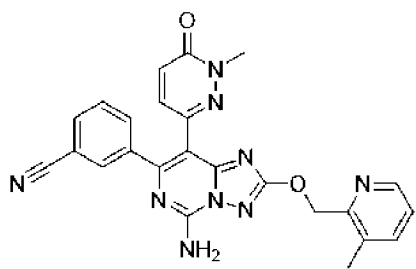
К раствору 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (292 мг, 0,488 ммоль) (300 мг, 0,503 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (87 мг, 0,488 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , разделяли. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (от 10 до 50%  $\text{AcOEt}$  в гексане) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrN}_7\text{O}_3$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z=676,2$ ; обнаружено 676,2.

*Стадия 4:* 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

Объединяли 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (20 мг, 0,030 ммоль) (30 мг, 0,044 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2(1H)-он (13,90 мг, 0,059 ммоль), Xphos-G2 (2,326 мг, 2,96 мкмоль) и карбонат натрия (6,27 мг, 0,059 ммоль). К указанной смеси добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,100 мл). Смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 3 ч, а затем упаривали. К остатку добавляли ТФУ (1 мл) и смесь нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС ( $\text{pH}=2$ ,  $\text{MeCN}/\text{вода}$  с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_2$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z=465,2$ ; обнаружено 465,2.

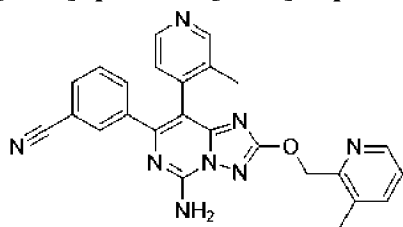
**Пример 19.** 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил





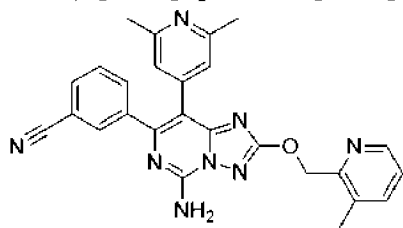
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 18 с использованием 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{20}N_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=466,2; обнаружено 466,2.

**Пример 20. 3-(5-амино-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



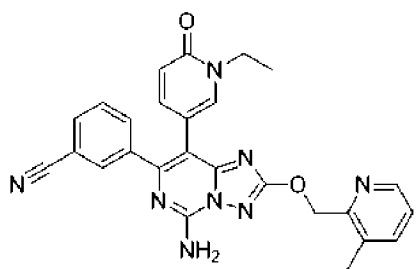
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 18 с использованием 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{25}H_{21}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=449,2; обнаружено 449,2.

**Пример 21. 3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



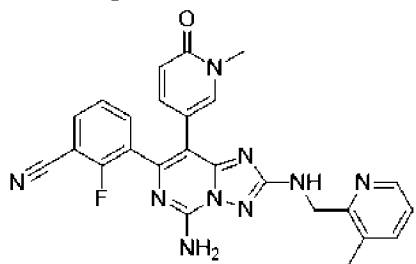
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 18 с использованием 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{26}H_{23}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=463,2; обнаружено 463,2.

**Пример 22. 3-(5-амино-8-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((3-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

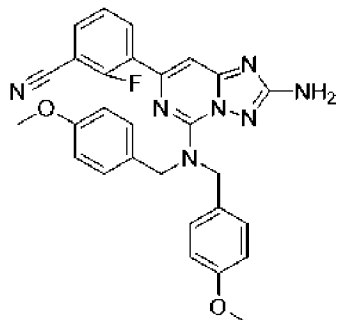


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 18 с использованием 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{26}H_{23}N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=479,2; обнаружено 479,2.

**Пример 23. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрил**

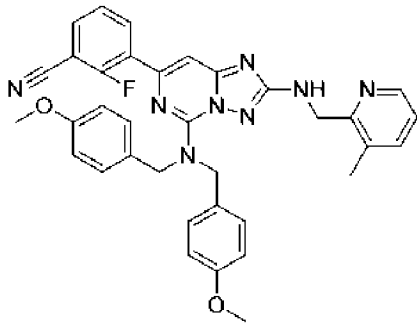


*Стадия 1: 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрил*



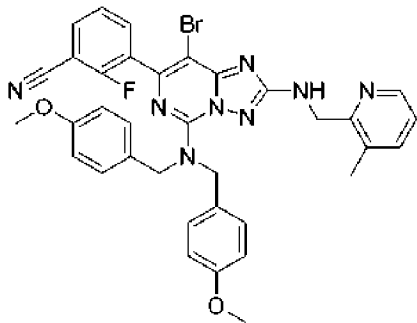
Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (0,185 г, 0,235 ммоль) добавляли к смеси (3-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты (0,582 г, 3,53 ммоль), 7-хлор-N5,N5-бис(4-метоксибензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2,5-диамина (Пример 15, стадия 2, 1 г, 2,354 ммоль), карбоната натрия (0,499 г, 4,71 ммоль) в 1,4-диоксане (13,08 мл) и воды (2,62 мл). Реакционную смесь продували N<sub>2</sub> и нагревали при 110 °C в течение ночи. Смесь разбавляли AcOEt и водой и разделяли. Органический слой промывали концентрированным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (от 0 до 50% AcOEt в ДХМ). ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{28}H_{25}FN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=510,2; обнаружено 510,2.

*Стадия 2:* 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрил



Объединяли 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрил (300 мг, 0,589 ммоль) (300 мг, 0,610 ммоль), триэтилортоформиат (490 мкл, 2,94 ммоль), 3-метилпиколинальдегид (143 мг, 1,178 ммоль) и добавляли EtOH (5 мл). Указанную суспензию нагревали при 120 °С в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ (2 мл). Тетрагидроборат натрия (46,2 мг, 1,221 ммоль) осторожно добавляли в раствор. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь осторожно гасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали ДХМ и разделяли. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=615,2; обнаружено 615,2.

*Стадия 3:* 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрил

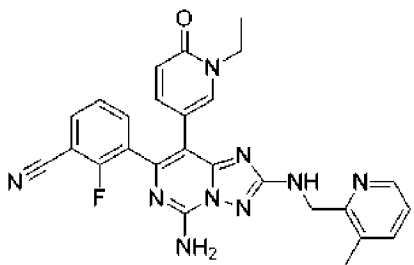


К раствору 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрила (300 мг, 0,488 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (87 мг, 0,488 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и разделяли. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (от 10 до 50% AcOEt в гексане) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>BrFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=693,2; обнаружено 693,2.

*Стадия 4:* 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрил

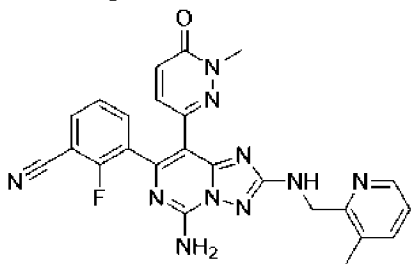
Объединяли 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрил (20 мг, 0,029 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (13,56 мг, 0,058 ммоль), карбонат натрия (6,11 мг, 0,058 ммоль). К указанной смеси добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,100 мл). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч, а затем упаривали. К остатку добавляли ТФУ (1 мл) и смесь нагревали при 120°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=482,2; обнаружено 482,2.

**Пример 24. 3-(5-амино-8-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрил**



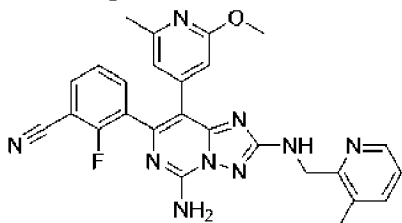
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 23 с использованием 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=496,2; обнаружено 496,2.

**Пример 25. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрил**



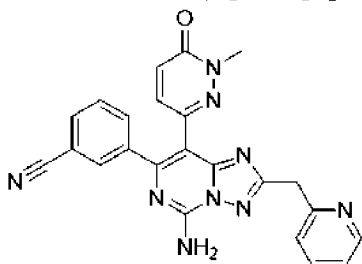
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 23 с использованием 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>10</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=483,2; обнаружено 483,2.

**Пример 26. 3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрил**

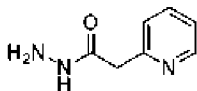


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 23 с использованием 2-метокси-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{26}H_{23}FN_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=496,2; обнаружено 496,2.

**Пример 27. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

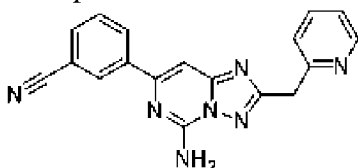


*Стадия 1: 2-(пиридин-2-ил)ацетогидразид*



Гидразин (4,15 мл, 132 ммоль) добавляли к этанольному (66 мл) раствору метил-2-(пиридин-2-ил)ацетата (10 г, 66,2 ммоль) при к. т. Смесь нагревали и перемешивали при 85°C в течение 4 ч, а затем охлаждали до к. т. При стоянии образовывалось белое твердое вещество, которое собирали фильтрованием и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_7H_{10}N_3O$  (M+H)<sup>+</sup>: 152,1. Обнаружено: 152,0.

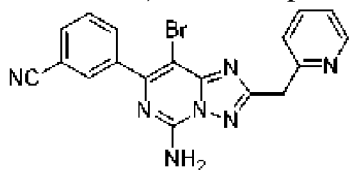
*Стадия 2: 3-(5-амино-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*



2-(пиридин-2-ил)ацетогидразид (2,62 г, 17,34 ммоль) добавляли к этанольному (35 мл) раствору 3-(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)бензонитрила (Пример 1, стадия 1, 4,00 г,

17,34 ммоль) при к. т. После нагревания и перемешивания с обратным холодильником в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Полученный остаток переносили в N, O-бис(триметилсилил)ацетамид (20 мл) и перемешивали при 120°C в течение 7 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., выливали на лед и оставляли перемешиваться при к. т. в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и помещали в 20 мл 1 н. раствора HCl. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, фильтровали, и водный слой нейтрализовали добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и сушили с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 328,1; обнаружено 328,1.

*Стадия 3: 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*

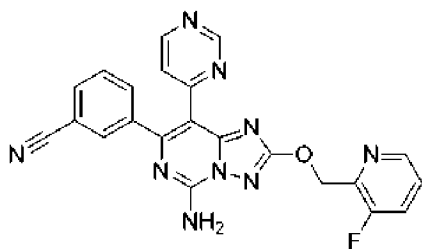


К смеси 3-(5-амино-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (2 г, 6,11 ммоль) в ДМФА (12 мл) при -30°C порциями добавляли NBS (1,09 г, 6,11 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреться до 0 °C, в результате чего получали гомогенный раствор. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Затем твердое вещество очищали методом флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя раствором от 0 до 10% MeOH в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 406,0; обнаружено 406,0.

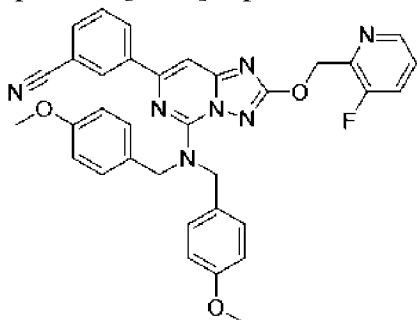
*Стадия 4: 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*

Объединяли 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (15 мг, 0,037 ммоль), 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-он (17,43 мг, 0,074 ммоль), карбонат натрия (7,48 мг, 0,070 ммоль) и Xphos-G2 (1,387 мг, 1,763 мкмоль). К указанной смеси добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,100 мл). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ацетонитрилом и ТФУ, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) до желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=436,2; обнаружено 436,2.

**Пример 28. 3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

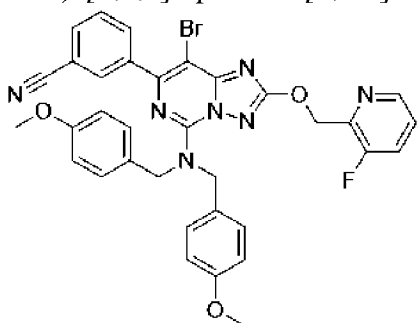


*Стадия 1:* 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((3-фторпиримидин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-йод-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (250 мг, 0,415 ммоль), (3-фторпиримидин-2-ил)метанол (158 мг, 1,245 ммоль) объединяли и добавляли 1,4-диоксан (5 мл). К раствору добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 41,5 мг, 1,037 ммоль). Суспензию нагревали до 105°C и перемешивали в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, разбавляли AcOEt, разделяли. Водный слой экстрагировали AcOEt и объединенный органический слой промывали концентрированным раствором соли, разделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=602,2; обнаружено 602,2.

*Стадия 2:* 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-((3-фторпиримидин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



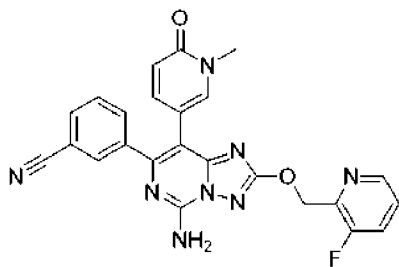
К раствору 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((3-фторпиримидин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (294 мг, 0,488 ммоль) (300 мг, 0,503 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (87 мг, 0,488 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, разделяли. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии

(от 10 до 50% AcOEt в гексане) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{34}H_{28}BrFN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=680,2; обнаружено 680,2.

*Стадия 3:* 3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

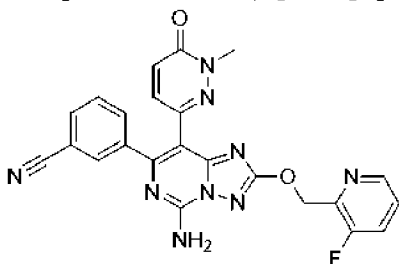
Объединяли 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (30 мг, 0,044 ммоль), тетракис (10,19 мг, 8,82 мкмоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидин (24,41 мг, 0,066 ммоль) и добавляли 1,4-диоксан (1 мл). Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 3 ч, а затем упаривали. К остатку добавляли ТФУ (1 мл) и смесь нагревали при 120°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{22}H_{15}FN_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=440,2; обнаружено 440,2.

**Пример 29.** 3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Объединяли 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (12 мг, 0,018 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-один (8,29 мг, 0,035 ммоль), карбонат натрия (3,74 мг, 0,035 ммоль), Xphos-G2 (1,387 мг, 1,763 мкмоль). К указанной смеси добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,100 мл). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч, а затем упаривали. К остатку добавляли ТФУ (1 мл) и смесь нагревали при 120°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{18}FN_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=469,2; обнаружено 469,2.

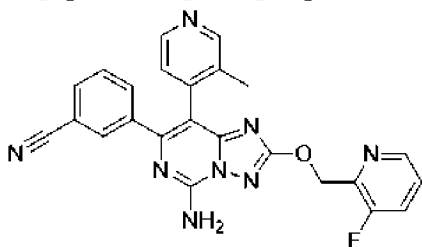
**Пример 30.** 3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил





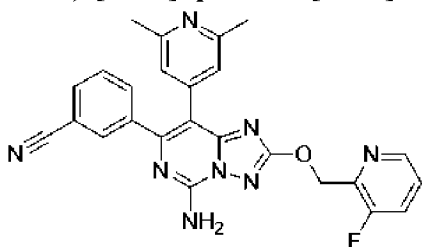
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 29, с использованием 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{23}H_{17}FN_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=470,2; обнаружено 470,2.

**Пример 31. 3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



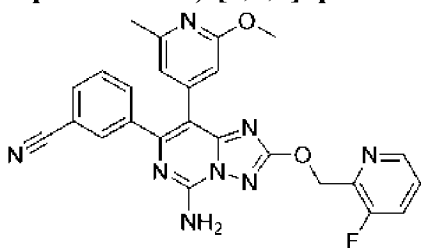
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 29, с использованием 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{18}FN_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=453,2.

**Пример 32. 3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



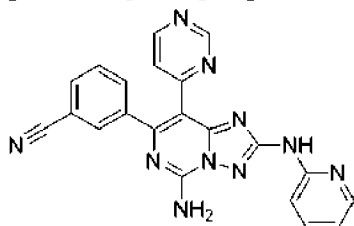
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 29, с использованием 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{25}H_{20}FN_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=467,2; обнаружено 467,2.

**Пример 33. 3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метокси)-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

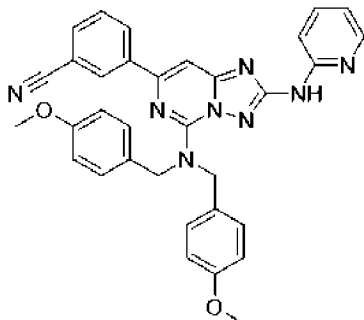


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 29, с использованием 2-метокси-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{25}H_{20}FN_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=483,2; обнаружено 483,2.

**Пример 34. 3-(5-амино-2-(пиридин-2-иламино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

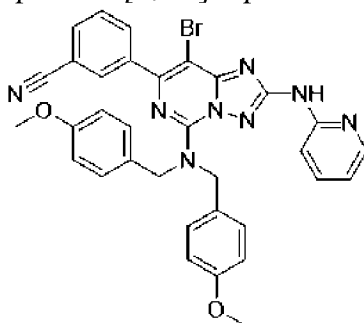


*Стадия 1:* 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Объединяли 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (Пример 15, стадия 3, 200 мг, 0,407 ммоль), 2-бромпиридин (79 мкл, 0,814 ммоль), 2-метилпропан-2-олат натрия (78 мг, 0,814 ммоль), XPhos-G2 (64,0 мг, 0,081 ммоль) и добавляли *трет*-БуОН (5 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение ночи, затем гасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, разбавляли AcOEt и разделяли. Органический слой промывали концентрированным раствором соли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{33}H_{29}N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=569,2; обнаружено 569,2.

*Стадия 2:* 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

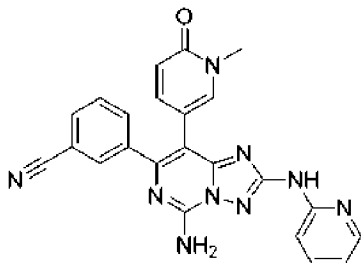


К раствору 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (278 мг, 0,488 ммоль) (300 мг, 0,503 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (87 мг, 0,488 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и разделяли. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (от 10 до 60%  $\text{AcOEt}$  в гексане) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{BrN}_8\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=647,2$ ; обнаружено 647,2.

*Стадия 3: 3-(5-амино-2-(пиридин-2-иламино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*

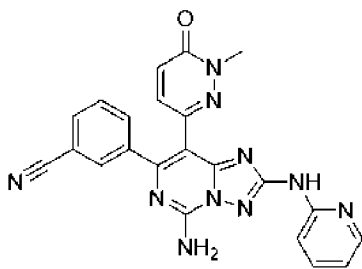
Объединяли 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (30 мг, 0,046 ммоль), тетракис (10,71 мг, 9,27 мкмоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидин (25,7 мг, 0,069 ммоль) и добавляли 1,4-диоксан (1 мл). Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 3 ч, а затем упаривали. К остатку добавляли ТФУ (1 мл) и смесь нагревали при 120°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_{10}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=407,2$ ; обнаружено 407,2.

**Пример 35. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



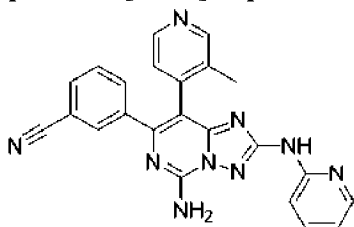
Объединяли 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (20 мг, 0,031 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (14,52 мг, 0,062 ммоль), карбонат натрия (6,55 мг, 0,062 ммоль), Xphos-G2 (2,430 мг, 3,09 мкмоль) и к смеси добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,100 мл). Смесь нагревали при 100 °C в течение 3 ч, а затем упаривали. К остатку добавляли ТФУ (1 мл) и смесь нагревали при 120°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_9\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=436,2$ .

**Пример 36. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



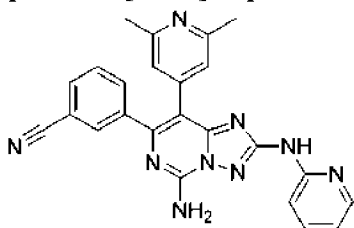
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 35, с использованием 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{22}H_{17}N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=437,2.

**Пример 37. 3-(5-амино-8-(3-метилпиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



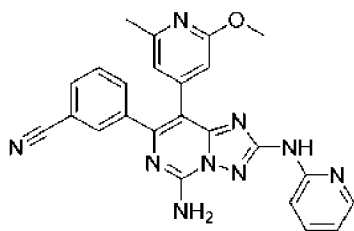
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 35, с использованием 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{23}H_{18}N_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=420,2.

**Пример 38. 3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



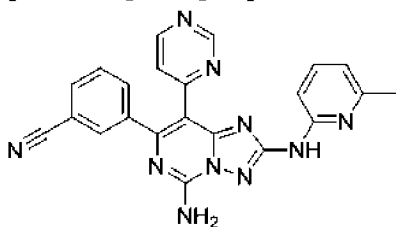
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 35, с использованием 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{24}H_{20}N_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=434,2.

**Пример 39. 3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-иламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



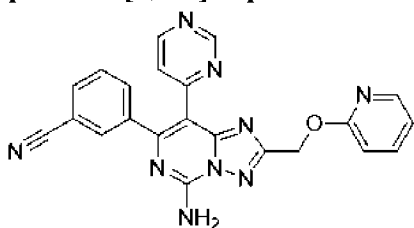
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 35, с использованием 2-метокси-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{20}N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=450,2.

**Пример 40. 3-(5-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)амино))-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 34, с использованием 2-бром-6-метилпиридина вместо 2-бромпиридина. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{22}H_{17}N_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=421,2; обнаружено 421,2.

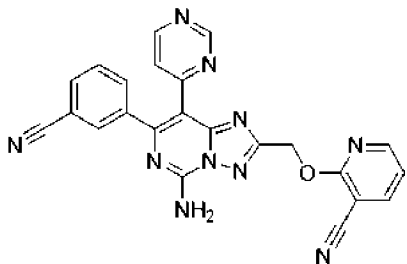
**Пример 41. 3-(5-амино-2-((пиридин-2-илокси)метил))-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



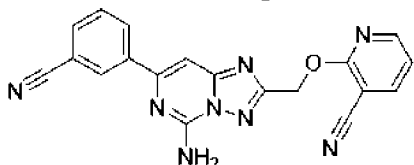
К 1,4-диоксановому (1 мл) раствору 3-(5-амино-2-(гидроксиметил))-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (Пример 1, стадия 4, 15 мг, 0,044 ммоль) и 2-фторпиридина (0,011 мл, 0,131 ммоль) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 3,48 мг, 0,087 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ацетонитрилом и ТФУ, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{22}H_{16}N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=422,2; обнаружено 422,2.

**Пример 42. 2-((5-амино-7-(3-цианофенил))-8-(пиримидин-4-ил)-**

**[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрил**

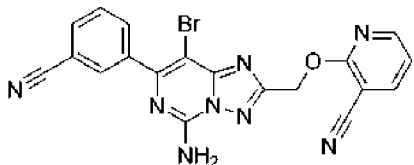


*Стадия 1:* 2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрил



К раствору 3-(5-амино-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила в 1,4-диоксане (5 мл) (Пример 1, стадия 2, 100 мг, 0,376 ммоль) и 2-фторникотинонитрила (138 мг, 1,127 ммоль) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 30,0 мг, 0,751 ммоль). Смесь нагревали при 60 °С в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, гасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, разбавляли ДХМ, разделяли. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=369,2; обнаружено 369,2.

*Стадия 2:* 2-((5-амино-8-бром-7-(3-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрил



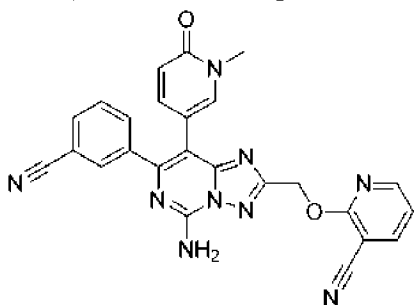
К суспензии 2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила (185 мг, 0,503 ммоль) в ДХМ (1 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (89 мг, 0,503 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, разбавляли ДХМ и разделяли. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (от 0 до 10% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=447,0; обнаружено 447,0.

*Стадия 3:* 2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрил

Объединяли 2-((5-амино-8-бром-7-(3-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрил (15 мг, 0,034 ммоль), тетракис (7,75 мг, 6,71 мкмоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидин (18,57 мг, 0,050 ммоль) и добавляли 1,4-диоксан

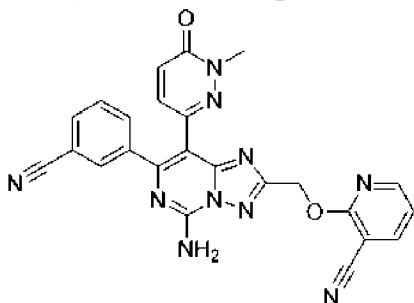
(1 мл). Смесь нагревали при 110°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, гасили и разбавляли ТФУ (0,5 мл), фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>10</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=447,2; обнаружено 447,2.

**Пример 43. 2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрил**



Объединяли 2-((5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-7-(3-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрил (20 мг, 0,029 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (13,68 мг, 0,058 ммоль), карбонат натрия (6,17 мг, 0,058 ммоль), Xphos-G2 (2,289 мг, 2,91 мкмоль). Добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,100 мл) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 часов, затем упаривали. К остатку добавляли ТФУ (1 мл) и смесь нагревали при 120°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=476,2; обнаружено 476,2.

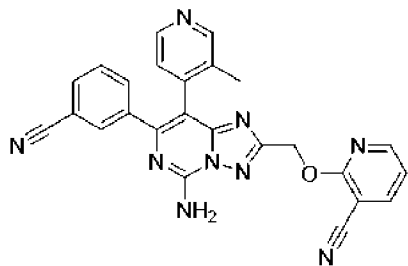
**Пример 44. 2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрил**



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 43, с использованием 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС

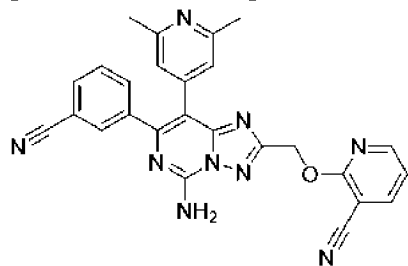
(pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{17}N_{10}O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=477,2; обнаружено 477,2.

**Пример 45. 2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрил**



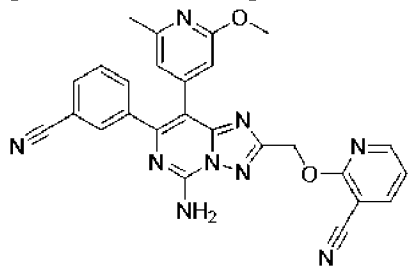
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 43, с использованием 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{25}H_{18}N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=460,2.

**Пример 46. 2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрил**



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 43, с использованием 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{26}H_{20}N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=474,2; обнаружено 474,2.

**Пример 47. 2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрил**

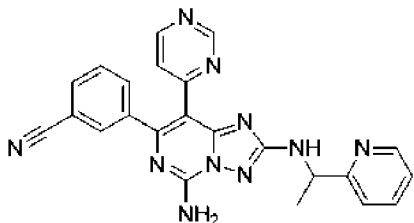


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 43, с использованием 2-метокси-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

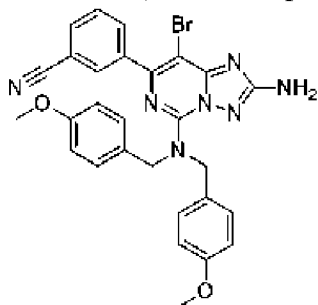


диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{26}H_{20}N_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=490,2; обнаружено 490,2.

**Пример 48. 3-(5-амино-2-((1-(пиридин-2-ил)этил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

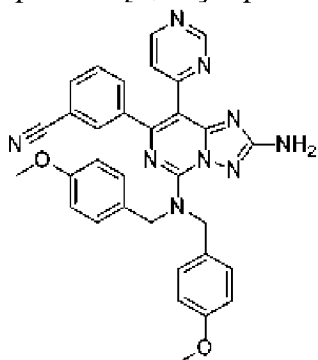


*Стадия 1: 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*



К раствору 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (Пример 15, стадия 3, 330 мг, 0,66 ммоль) в ДМФ (1,4 мл) медленно добавляли NBS (120 мг, 0,66 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, после чего добавляли воду (10 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{28}H_{25}BrN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=570,1.

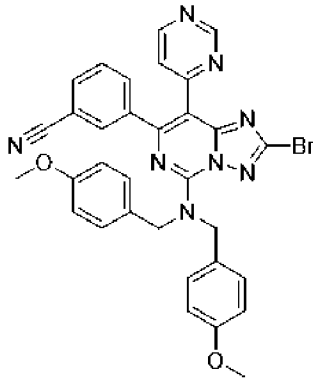
*Стадия 2: 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*



Смесь 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (350 мг, 0,61 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиридина (0,21 мл, 0,67 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (70 мг, 0,060 ммоль), йодида меди(I) (23 мг, 0,12 ммоль) и цезия фторида (180 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (4,7 мл)

нагревали и перемешивали при 140 °С в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита (промывали ДХМ) и концентрировали. Полученный материал очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-20% MeOH/ДХМ с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{32}H_{28}N_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=570,2.

*Стадия 3:* 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

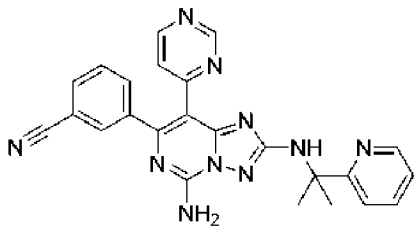


К раствору бромида меди(II) (91 мг, 0,407 ммоль) и *трет*-бутилнитрита (0,054 мл, 0,407 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) в атмосфере азота при 50 °С по каплям добавляли 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (100 мг, 0,203 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Смесь перемешивали при 50°С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 н. водный раствор NH<sub>4</sub>OH (20 мл) и смесь трижды экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 50-100% этилацетата/гексана, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{32}H_{26}BrN_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=633,2.

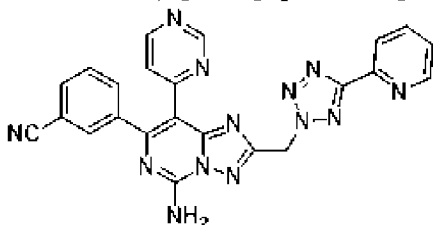
*Стадия 4:* 3-(5-амино-2-((1-(пиримидин-2-ил)этил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

Объединяли 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (750 мг, 1,184 ммоль), 1-(пиримидин-2-ил)этан-1-амин (289 мг, 2,368 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (228 мг, 2,368 ммоль) и (*трет*-Bu)PhCPhos Pd G3 (92 мг, 0,118 ммоль) и добавляли 1,4-диоксан (10 мл). Смесь нагревали при 60 °С в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и упаривали. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и смесь нагревали при 120°С в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{23}H_{19}N_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=435,2.

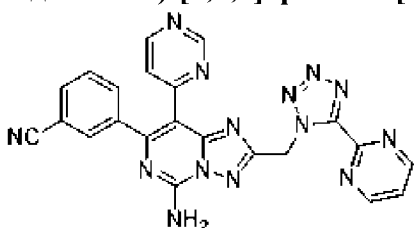
**Пример 49.** 3-(5-амино-2-((2-(пиримидин-2-ил)пропан-2-ил)амино)-8-(пиримидин-

**4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 48, с использованием 2-(пиридин-2-ил)пропан-2-амина вместо 1-(пиридин-2-ил)этан-1-амина. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{21}N_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=449,2.

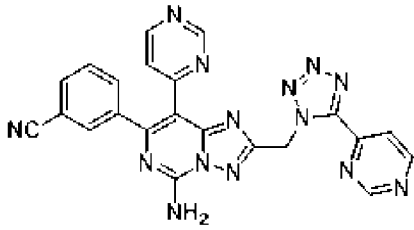
**Пример 50. 3-(5-амино-2-((5-(пиридин-2-ил)-2H-тетразол-2-ил)метил)-8-(пириимидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Примера 1, с 2-(1H-тетразол-5-ил)пиридином вместо 3-(1H-тетразол-5-ил)анилина. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитано для  $C_{23}H_{16}N_{13}$  (M+H)<sup>+</sup>: 474,2; обнаружено 474,2

**Пример 51. 3-(5-амино-2-((5-(пириимидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пириимидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

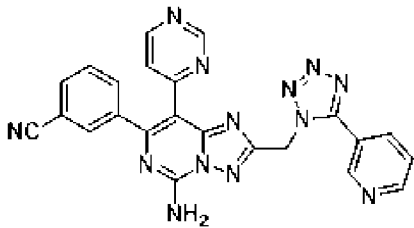
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Примера 1, с 2-(1H-тетразол-5-ил)пиридином вместо 3-(1H-тетразол-5-ил)анилина. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{22}H_{15}N_{14}$  (M+H)<sup>+</sup>: 475,2; обнаружено 475,2

**Пример 52. 3-(5-амино-8-(пириимидин-4-ил)-2-((5-(пириимидин-4-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



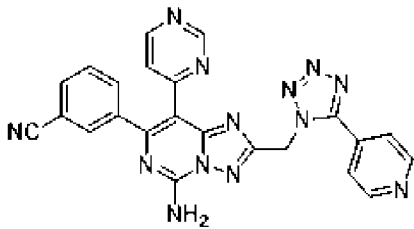
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Примера 1, с 4-(1H-тетразол-5-ил)пиримидином вместо 3-(1H-тетразол-5-ил)анилина. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{22}H_{15}N_{14}$  (M+H)<sup>+</sup>: 475,2; обнаружено 475,2

**Пример 53. 3-(5-амино-2-((5-(пиридин-3-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



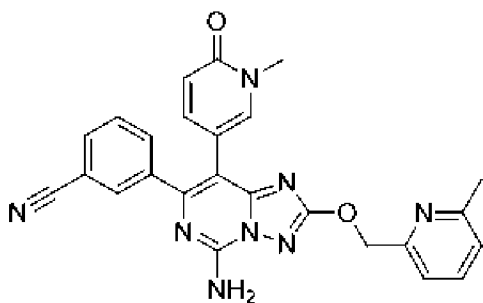
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Примера 1, с 3-(1H-тетразол-5-ил)пиридином вместо 3-(1H-тетразол-5-ил)анилина. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{23}H_{16}N_{13}$  (M+H)<sup>+</sup>: 474,2; обнаружено 474,2

**Пример 54. 3-(5-амино-2-((5-(пиридин-4-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

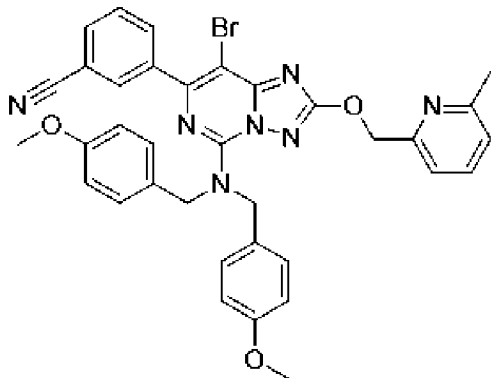


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Примера 1, с 4-(1H-тетразол-5-ил)пиридином вместо 3-(1H-тетразол-5-ил)анилина. Продукт очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{23}H_{16}N_{13}$  (M+H)<sup>+</sup>: 474,2; обнаружено 474,2

**Пример 55. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-((6-метилпиримидин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



*Стадия 1:* 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]тримидин-7-ил)бензонитрил

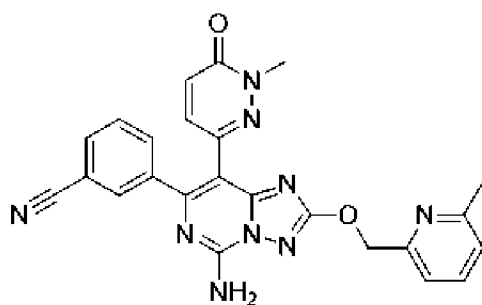


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 28, с использованием (6-метилпиридин-2-ил)метанола вместо (3-фторпиридин-2-ил)метанола на стадии 1. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (10 до 60% AcOEt в гексане) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{35}H_{31}BrN_7O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=676,2; обнаружено 676,2.

*Стадия 2:* 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]тримидин-7-ил)бензонитрил

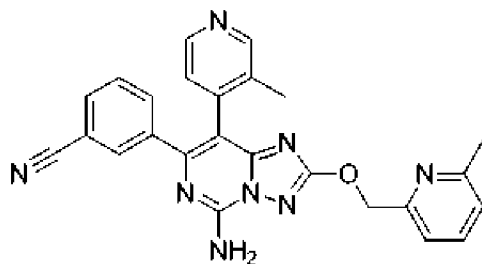
Объединяли 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (20 мг, 0,030 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (6,95 мг, 0,030 ммоль), карбонат натрия (6,27 мг, 0,059 ммоль), Xphos-G2 (2,326 мг, 2,96 мкмоль). К указанной смеси добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,100 мл). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч, а затем упаривали. К остатку добавляли ТФУ (1 мл) и смесь нагревали при 120°C в течение 20 мин. Затем разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением продуктов в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{25}H_{21}N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=465,2; обнаружено 465,2.

**Пример 56.** 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



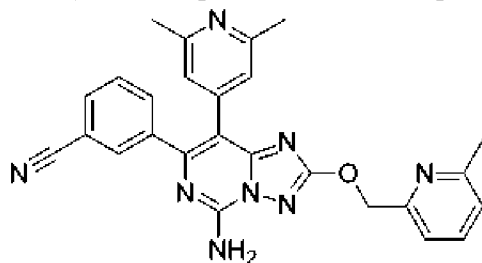
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 55, с использованием 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она на стадии 2. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{20}N_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=466,2.

**Пример 57. 3-(5-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 55, с использованием 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она на стадии 2. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{25}H_{21}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=449,2; обнаружено 449,2.

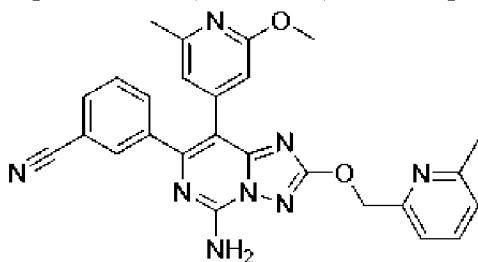
**Пример 58. 3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 55, с использованием 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она на стадии 2. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС

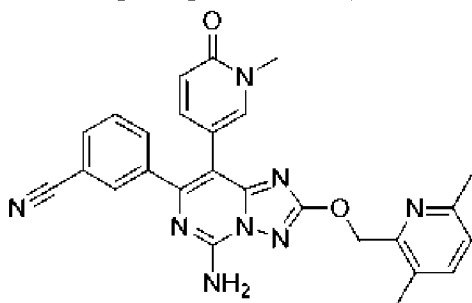
рассчитывали для  $C_{26}H_{23}N_8O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=463,2$ ; обнаружено 463,2.

**Пример 59. 3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

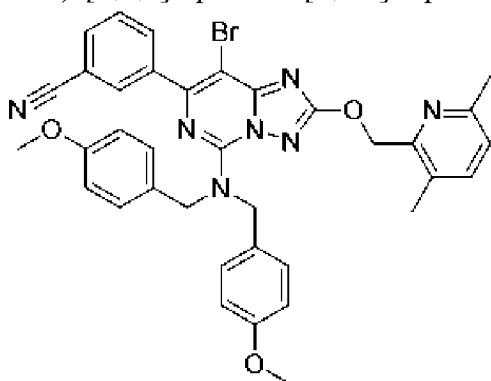


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 55, с использованием 2-метокси-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она на стадии 2. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{26}H_{23}N_8O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=479,2$ ; обнаружено 479,2.

**Пример 60. 3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



*Стадия 1:* 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



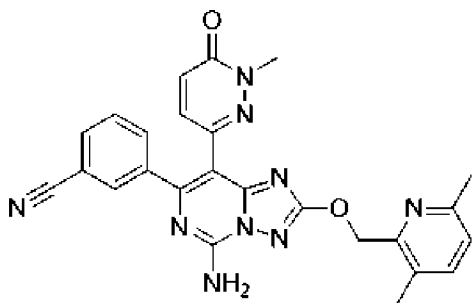
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 28, с использованием (3,6-диметилпиридин-2-ил)метанола вместо (3-фторпиридин-2-ил)метанола на стадии 1. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (от 10 до 60% AcOEt в гексане) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{36}H_{33}BrN_7O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z=690,2$ .

*Стадия 2:* 3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(1-метил-6-оксо-

1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

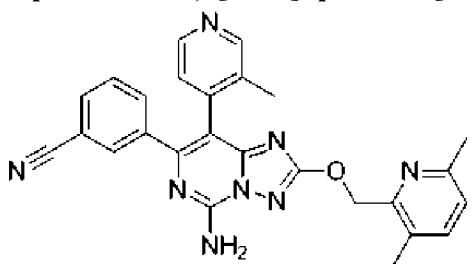
Объединяли 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (20 мг, 0,030 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (6,95 мг, 0,030 ммоль), карбонат натрия (6,27 мг, 0,059 ммоль), Xphos-G2 (2,326 мг, 2,96 мкмоль). К смеси добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,100 мл). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч, а затем упаривали. К остатку добавляли ТФУ (1 мл) и смесь нагревали при 120°C в течение 20 мин. Затем смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением продуктов в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=479,2.

**Пример 61. 3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 60, с использованием 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она на стадии 2. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=480,2.

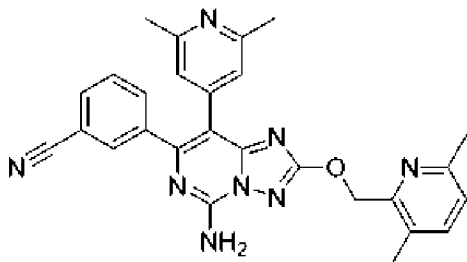
**Пример 62. 3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 60, с использованием 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она на стадии 2. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=463,2.

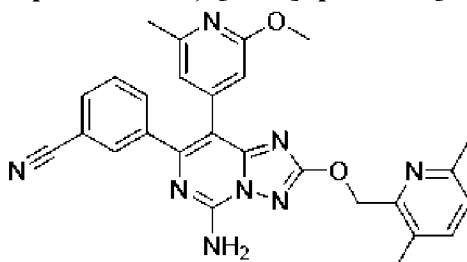


**Пример 63. 3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



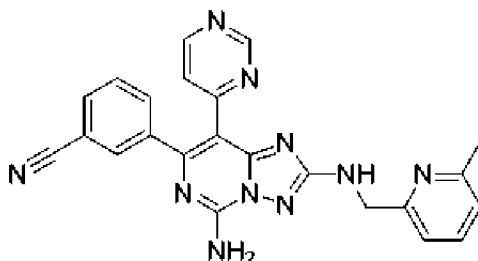
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 60, с использованием 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она на стадии 2. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{27}H_{25}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=477,2.

**Пример 64. 3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**

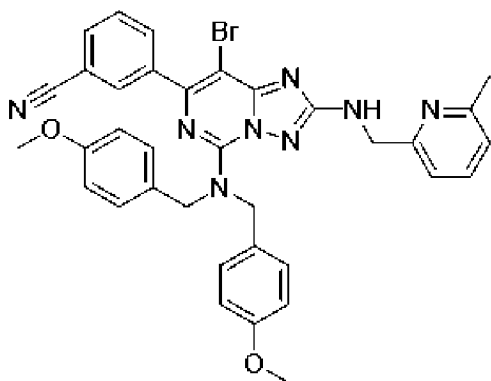


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 60, с использованием 2-метокси-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она на стадии 2. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{27}H_{25}N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=493,2.

**Пример 65. 3-(5-амино-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



*Стадия 1:* 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

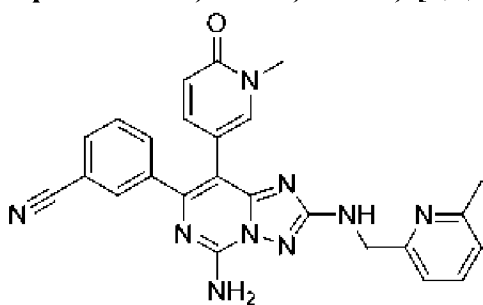


Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 15, с использованием 6-метилпиринальдегида вместо 3-метилпиринальдегида на стадии 4. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (от 10 до 60% AcOEt в гексане) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{35}H_{32}BrN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=675,2$ ; обнаружено 675,2.

*Стадия 2: 3-(5-амино-2-(((6-метилпиримидин-2-ил)метил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил*

Объединяли 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-(((6-метилпиримидин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (20 мг, 0,030 ммоль), тетракис (6,84 мг, 5,92 мкмоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидин (16,39 мг, 0,044 ммоль). К смеси добавляли 1,4-диоксан (1 мл). Смесь нагревали при 110 °С в течение 3 ч, упаривали. К остатку добавляли ТФУ (1 мл) и смесь нагревали при 120°С в течение 20 мин, а затем разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{23}H_{19}N_{10}$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=435,2$ ; обнаружено 435,2.

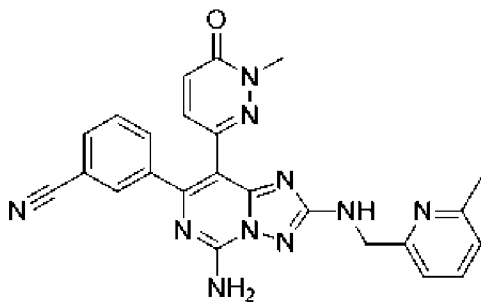
**Пример 66. 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-(((6-метилпиримидин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



Объединяли 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-2-(((6-метилпиримидин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (20 мг, 0,030 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2(1H)-он (6,96 мг, 0,030 ммоль), карбонат натрия (6,28 мг, 0,059 ммоль), Xphos-G2 (2,329 мг, 2,96 мкмоль). К смеси добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,100 мл). Смесь нагревали при 100°С в течение 3 ч, а затем упаривали. К остатку добавляли ТФУ (1 мл) и смесь нагревали при 120°С в течение 20 мин, а затем разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали методом препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением продуктов в

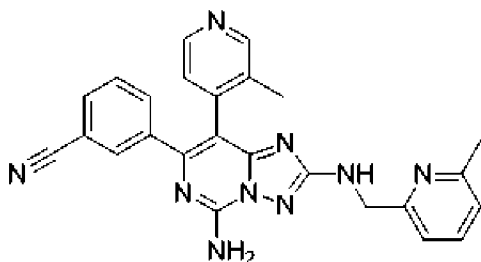
виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{25}H_{22}N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=464,2.

**Пример 67.** 3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



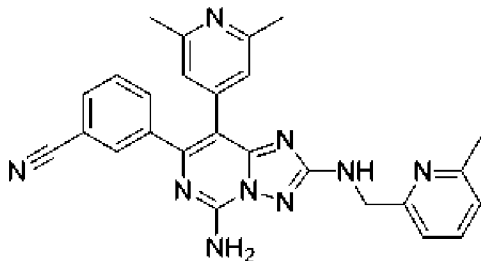
Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 66, с использованием 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридазин-3(2H)-она вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{24}H_{21}N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=465,2; обнаружено 465,2.

**Пример 68.** 3-(5-амино-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 66, с использованием 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{25}H_{22}N_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=448,2; обнаружено 448,2.

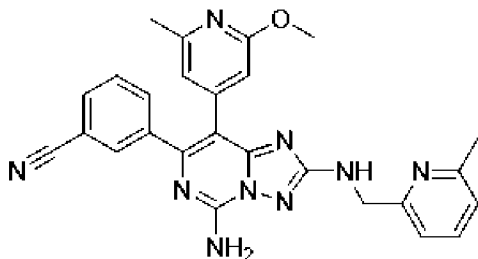
**Пример 69.** 3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 66, с использованием 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{26}H_{24}N_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=462,2; обнаружено 462,2.

**Пример 70. 3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил**



Это соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным в Примере 66, с использованием 2-метокси-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она. Готовый материал очищали методом препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитывали для  $C_{26}H_{24}N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=478,2; обнаружено 478,2.

#### **Пример А. Анализ циклического AMP GS аденозинового рецептора A2A**

Стабильно трансфицированные клетки HEK-293, экспрессирующие человеческий аденозиновый рецептор A2A (Perkin Elmer), поддерживали в культуральной среде MEM с 10% FBS и 400 мкг/мл генетицина (Life Technologies). За 18-24 часа до анализа генетицин удаляли из культуры. Набор cisbio cAMP-GS Dynamic, использующий технологию FRET (флуоресцентно-резонансная передача энергии), использовали для измерения накопления цАМФ в клетках. Соединения по данному изобретению в соответствующей концентрации смешивали с 10000 клеток/лунку в белых 96-луночных планшетах половинной площади (Perkin Elmer) в течение 30 мин при комнатной температуре (КТ) при осторожном встряхивании. Агонист CGS21680 (R&D Technologies) в концентрации 4 нМ добавляли в каждую лунку на 60 мин при КТ при осторожном встряхивании. Реагенты для детекции, d2-меченый цАМФ (акцептор) и анти-цАМФ криптан (донор) добавляли в каждую лунку на 60 мин при КТ при осторожном встряхивании. Планшеты считывали на Pherastar (BMG Labtech), рассчитывали коэффициент флуоресценции 665/620 и определяли EC<sub>50</sub> путем подгонки кривой процента контроля к логарифму концентрации соединения с использованием GraphPad Prism.

#### **Пример В. Анализ циклического AMP GS аденозинового рецептора A2B**

Стабильно трансфицированные клетки HEK-293, экспрессирующие человеческий аденозиновый рецептор A2B (Perkin Elmer), поддерживали в культуральной среде MEM с 10% FBS и 100 мкг/мл генетицина (Life Technologies). За 18-24 часа до анализа генетицин удаляли из культуры. Набор cisbio cAMP-GS Dynamic, использующий технологию FRET (флуоресцентно-резонансная передача энергии), использовали для

измерения накопления цАМФ в клетках. Соединения по данному изобретению в соответствующей концентрации смешивали с 10000 клеток/лунку в белых 96-луночных планшетах половинной площади (Perkin Elmer) в течение 30 мин при КТ при осторожном встряхивании. Агонист NECA (R&D Technologies) в концентрации 12 нМ добавляли в каждую лунку на 60 мин при КТ при осторожном встряхивании. Реагенты для детекции, d2-меченый цАМФ (акцептор) и анти-цАМФ криптит (донор) добавляли в каждую лунку на 60 мин при КТ при осторожном встряхивании. Планшеты считывали на Pherastar (BMG Labtech), рассчитывали коэффициент флуоресценции 665/620 и определяли EC<sub>50</sub> путем подгонки кривой процента контроля к логарифму концентрации соединения с использованием GraphPad Prism. Данные EC<sub>50</sub>, полученные с использованием этого метода, показаны в таблице 1.

### **Пример С. Анализ A2A Tag-lite® HTRF**

Анализы проводили в черных 384-луночных полистироловых планшетах малого объема (Greiner 784076-25) в конечном объеме 10 мкл. Испытуемые соединения сначала серийно разбавляли в ДМСО и добавляли 100 нл в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО составляла 1%. Клетки, меченные аденозином Tag-lite® A2A (CisBio C1TT1A2A), разводили 1:5 в буфере Tag-lite (CisBio LABMED) и центрифугировали при 1200 g в течение 5 минут. Осадок ресуспендировали в объеме, в 10,4 раза превышающем исходный объем клеточной суспензии в буфере Tag-lite, и добавляли флуоресцентный лиганд, антагонист аденозинового рецептора A2A Red (CisBio L0058RED), в конечной концентрации 12,5 нМ. 10 мкл смеси клеток и лиганда добавляли в лунки для анализа и инкубировали при комнатной температуре в течение 45 минут перед считыванием на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG Labtech) с оптическим модулем HTRF 337/620/665. Рассчитывали процент связывания флуоресцентного лиганда; где 100 нМ контрольного антагониста A2A ZM 241385 (Tocris 1036) замещают лиганд на 100%, а 1% ДМСО замещает 0%. Данные % связывания по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора были приспособлены к модели конкурентного связывания с одним сайтом (версия GraphPad Prism 7.02), где константа лиганда=12,5 нМ и K<sub>d</sub> лиганда=1,85 нМ. Данные K<sub>i</sub>, полученные с использованием этого метода, показаны в таблице 1.

### **Пример D. Анализ связывания фильтра A2B**

Анализы проводили в полипропиленовых планшетах с глубокими лунками (Greiner 786201) в конечном объеме 550 мкл. Испытуемые соединения сначала серийно разбавляли в ДМСО и добавляли 5,5 мкл в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО составляла 3%. Клеточные мембраны HEK293, сверхэкспрессирующие человеческий аденозиновый рецептор A2B (Perkin Elmer ES-113-M400UA), разводили до 40 мкг/мл в 50 мМ HEPES, pH 7,0, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ ЭДТА (буфер для анализа). [3H] 8-циклопентил-1,3-дипропилксантин (Perkin Elmer NET974001MC) разбавляли буфером для анализа+22% ДМСО до 24,2 нМ, а затем дополнительно разбавляли до 1 нМ добавлением к разведенным мембранам. 545 мкл

смеси мембраны и лиганда добавляли в лунки для анализа и инкубировали на шейкере при комнатной температуре в течение 1 часа. Мембранную смесь затем фильтровали через фильтровальную пластину UniFilter GF/C (Perkin Elmer 6005174), предварительно пропитанную 50 мМ HEPES, pH 6,5, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EDTA, 0,5% BSA, а затем промывают 5 мл охлажденного льдом 50 мМ HEPES, pH 6,5, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ ЭДТА 0,2% БСА. Добавляли 50  $\mu$ л коктейля MicroScint™ (Perkin Elmer 6013621) и планшеты считывали на Topcount NXT FS (Perkin Elmer). Рассчитывали процент связывания [3H]-лиганда, где 1000 нМ контроля LUF 5834 (Toctris 4603) замещает лиганд на 100%, а 3% ДМСО замещает 0%. Данные % связывания по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора соответствуют модели конкурентного связывания с одним сайтом (версия GraphPad Prism 7.02), где константа лиганда=2 нМ и Kd лиганда=13 нМ.

### Пример Е. Анализы связывания SPA А1 и А3

Оба анализа проводили в белых 384-луночных полистироловых планшетах (Greiner 781075) в конечном объеме 50 мкл. Ингибиторы сначала серийно разбавляли в ДМСО и добавляли 100 нл в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО составляла 2%.

Гранулы SPA из силиката иттрия, покрытые агглютинином зародышей пшеницы (Perkin Elmer RPNQ0023) и клеточные мембраны CHO-K1, сверхэкспрессирующие каждый человеческий рецептор адеонзина, инкубировали в 50 мМ HEPES pH 7,0, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ ЭДТА (буфер для анализа) на роторной мешалке в течение 2 часов при 4 °С. Гранулы осаждали центрифугированием при 6000 g в течение одной минуты, после чего отбрасывали надосадочную жидкость с несвязавшейся мембраной. Гранулы повторно суспендировали до исходного объема в буфере для анализа. Каждый радиолиганд разводили в буфере для анализа+22% ДМСО в 12,2 раза выше конечной концентрации, а затем добавляли к суспензии шариков SPA. 50  $\mu$ кл реакционной смеси шариков SPA добавляли в лунки для анализа и планшеты встряхивали при 600 об/мин в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем гранулам давали отстояться в течение 1 часа, после чего их считывали на приборе Topcount NXT FS (Perkin Elmer). Рассчитывали процент связывания радиоактивно меченного лиганда, где контроль при >100X K<sub>i</sub> замещает лиганд на 100%, а 2% ДМСО имеет 0% замещение. Данные % связывания по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора соответствуют модели конкурентного связывания с одним сайтом (версия GraphPad Prism 7.02). Условия анализа приведены в таблице ниже.

Компонент анализа	А1	А3
шарики SPA в буфере Hepes	3 мг/мл	1,25 мг/мл
Мембрана	60 мкг/мл Perkin Elmer ES-010	20 мкг/мл Perkin Elmer ES-012
Радиолиганд	1 нМ [3H] DP-CPX (Perkin Elmer NET974)	0,1 нМ [125I] МЕСА (Perkin Elmer NEX312)

	$K_D=1$ нМ	$K_D=0,8$ нМ
Контроль	1 мкМ DPCPX (Tocris 0439)	0,1 мкМ IB-МЕСА (Tocris 1066)

**Таблица 1.** Данные  $A_{2A\_Ki}$  (Пример С) и данные  $A_{2B\_cAMP\_EC50}$  (Пример В) представлены ниже.

Пример №	$A_{2A\_Ki}$ (нМ)	$A_{2B\_cAMP\_EC50}$ (нМ)
1	†	†
2	†	†
3	†	††
4	†	††
5	†	††
6	†	††
7	†	††
8	†	††
9	†	††
10	†	†
11	†	†
12	†	†
13	†	†
14	†	†
15	†	†
16	†	†
17	†	†
18	†	†
19	†	†
20	†	†
21	†	††
22	†	††
23	†	††
24	†	††
25	†	†
26	†	††
27	†	†

28	†	†
29	†	†
30	†	†
31	н/д	н/д
32	†	††
33	†	†
34	†	†
35	н/д	н/д
36	н/д	н/д
37	н/д	н/д
38	н/д	н/д
39	н/д	н/д
40	†	†
41	†	†
42	†	†
43	†	†
44	†	††
45	н/д	н/д
46	†	†††
47	†	††
48	н/д	н/д
49	н/д	н/д
50	†	†
51	†	†
52	†	†
53	†	†
54	†	†
55	†	††
56	н/д	н/д
57	†	††
58	†	†††
59	†	††
60	н/д	н/д
61	н/д	н/д



<b>62</b>	н/д	н/д
<b>63</b>	н/д	н/д
<b>64</b>	н/д	н/д
<b>65</b>	†	††
<b>66</b>	н/д	н/д
<b>67</b>	†	††
<b>68</b>	†	†
<b>69</b>	†	††††
<b>70</b>	†	†††

† обозначает  $A_{2A\_Ki}$  или  $A_{2B\_cAMP\_EC_{50}} \leq 10$  нМ,

†† обозначает  $A_{2A\_Ki}$  или  $A_{2B\_cAMP\_EC_{50}} > 10$  нМ, но  $\leq 100$  нМ,

††† обозначает  $A_{2A\_Ki}$  или  $A_{2B\_cAMP\_EC_{50}} > 100$  нМ, но  $\leq 1$  мкМ,

†††† обозначает, что  $A_{2A\_Ki}$  или  $A_{2B\_cAMP\_EC_{50}}$  более 1 мкМ, и

н/д обозначает «нет данных».

Из вышеприведенного описания специалистам в данной области техники будут очевидны различные модификации изобретения, кроме тех, что описаны в данном документе. Предполагается, что такие модификации также находятся в рамках прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патент и публикации, приведенные в данной заявке, включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из:

3-(5-амино-2-((5-(3-аминофенил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(6-метилпиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(6-метоксипиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-((5-(пиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(2-((5-(1H-пиразол-1-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-((5-(тиазол-4-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-((5-(пиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-((5-(пиразин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-((5-(пиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло [1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2-(диметиламино)пиримидин-4-ил)-2-((5-(пиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-((5-(пиримидин-2-ил)-1H-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-(2-фтор-6-(пиримидин-4-ил)бензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-(2-(2-аминопиримидин-4-ил)-6-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-(((3-метилпиримидин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-(((3-метилпиримидин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(((3-метилпиримидин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-3-ил)-2-((3-метилпиримидин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-((3-метилпиримидин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;



3-(5-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((пиридин-2-илокси)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)никотинонитрила;

3-(5-амино-2-((1-(пиридин-2-ил)этил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((2-(пиридин-2-ил)пропан-2-ил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиридин-2-ил)-2Н-тетразол-2-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиримидин-2-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(пиримидин-4-ил)-2-((5-(пиримидин-4-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиридин-3-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((5-(пиридин-4-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-((3,6-диметилпиридин-2-ил)метокси)-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-8-(3-метилпиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила; и

3-(5-амино-8-(2-метокси-6-метилпиридин-4-ил)-2-(((6-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

3. Способ ингибирования активности аденозинового рецептора, включающий приведение рецептора в контакт с соединением по п. 1 или его фармацевтически приемлемой солью.

4. Способ лечения заболевания или расстройства у пациента, при котором заболевание или расстройство связано с аномальной экспрессией рецепторов A2A или A2B, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак, воспалительное заболевание, сердечно-сосудистое заболевание или нейродегенеративное заболевание.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак легких, меланому, рак молочной железы, рак шейки матки, рак яичников, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак предстательной железы, рак почки, рак кожи, рак щитовидной железы, рак печени, рак матки, рак головы

и шеи или почечно-клеточный рак.

7. Способ по п. 5, отличающийся тем, что рак представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи (HNSCC),

8. Способ по п. 5, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

9. Способ по п. 5, отличающийся тем, что рак представляет собой колоректальный рак.

10. Способ по п. 5, отличающийся тем, что рак представляет собой меланому.

11. Способ по п. 5, отличающийся тем, что рак представляет собой рак яичников.

12. Способ по п. 5, отличающийся тем, что рак представляет собой рак мочевого пузыря.

13. Способ по п. 5, отличающийся тем, что рак представляет собой почечно-клеточную карциному.

14. Способ по п. 5, отличающийся тем, что рак представляет собой рак печени.

15. Способ по п. 5, отличающийся тем, что рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному.

16. Способ по п. 5, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой воспаление легких.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что воспаление легких представляет собой вызванный блеомицином легочный фиброз.

18. Способ по п. 5, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой аллергическую реакцию, зависящую от аденозинового рецептора, или иммунную реакцию на аденозиновые рецепторы.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что аллергическая реакция, зависящая от аденозинового рецептора, зависит от рецептора A2B.

20. Способ по п. 5, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой респираторное заболевание, сепсис, реперфузионное повреждение или тромбоз.

21. Способ по п. 5, отличающийся тем, что сердечно-сосудистое заболевание представляет собой ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание, заболевание периферических артерий, атеросклероз аорты или аневризму.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что ишемическая болезнь сердца представляет собой инфаркт миокарда, стенокардию или сердечную недостаточность.

23. Способ по п. 21, отличающийся тем, что цереброваскулярное заболевание представляет собой инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

24. Способ по п. 5, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

25. Способ по п. 4, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой диабет или резистентность к инсулину.

26. Способ лечения или предупреждения образования атеросклеротических бляшек

у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

По доверенности