

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046747

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- |                                       |               |                              |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 487/04</i> (2006.01) |
| 2024.04.17                            |               | <i>C07D 519/00</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки                     |               | <i>A61K 31/519</i> (2006.01) |
| 202092016                             |               | <i>A61P 35/00</i> (2006.01)  |
| (22) Дата подачи заявки               |               | <i>A61P 29/00</i> (2006.01)  |
| 2019.02.26                            |               | <i>A61P 9/00</i> (2006.01)   |
|                                       |               | <i>A61P 25/00</i> (2006.01)  |

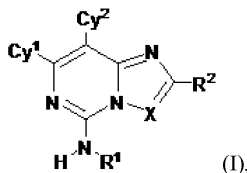
---

**(54) ИМИДАЗОПИРИМИДИНЫ И ТРИАЗОЛОПИРИМИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ A2A/A2B**


---

- |  |   |
|--|---|
| (31) 62/635,926; 62/718,216; 62/721,312;<br>62/793,015   | (56) EP-A1-0976753<br>WO-A2-03048164<br>EP-A1-1544200<br>WO-A2-03044021<br>WO-A1-2018166493<br>WO-A1-2018184590 |
| (32) 2018.02.27; 2018.08.13; 2018.08.22;<br>2019.01.16   |   |
| (33) US  |   |
| (43) 2021.01.29  |   |
| (86) PCT/US2019/019582   |   |
| (87) WO 2019/168847 2019.09.06   |   |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br>ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)  |   |
| (72) Изобретатель:<br>Ван Сяочжао, Гань Пэй, Хань<br>Хэон, Хуан Тайшэн, Маккэммент<br>Мэттью С., Ци Чао, Цянь Дин-Цюань,<br>У Лянсин, Яо Вэньцин, Ю Чжиюн,<br>Чжан Фэнлэй, Чжао Лэ, Хэ Чуньхун<br>(US) |   |
| (74) Представитель:<br>Медведев В.Н. (RU)  |   |

- (57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемым солям, содержащим их фармацевтическим композициям для лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной экспрессией рецепторов A2A или A2B, а также к способам лечения заболевания или расстройства у пациента, причем заболевание или расстройство представляет собой рак мочевого пузыря, рак легких, рак груди, рак яичников, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак головы и шеи, включающим введение указанных соединений.

B1

046747

046747

B1

### Область техники, к которой относится изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям имидазопиримидина и триазолопиримидина, которые модулируют активность аденозиновых рецепторов, таких как подтипы A2A и A2B, и пригодны при лечении заболеваний, связанных с активностью аденозиновых рецепторов, включая, например, рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания.

### Уровень техники

Аденозин представляет собой внеклеточную сигнальную молекулу, которая может модулировать иммунные ответы через многие типы иммунных клеток. Аденозин был впервые признан физиологическим регулятором тонуса коронарных сосудов Drury и Szent-György (Sachdeva, S. и Gupta, M. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2013, 21, 245-253), однако только в 1970 году Sattin и Rall показали, что аденозин регулирует функцию клетки посредством занятия специфических рецепторов на поверхности клетки (Sattin, A. и Rall, T.W., 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 энергетической системы клетки. Аденозин может высвобождаться путем ферментативного расщепления внеклеточного АТФ или также может 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, воздействуя 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 производство аденозина из никотинамиддинуклеотида (НАД) вместо АТФ за счет согласованного действия CD38, CD203a и CD73. CD73-независимая продукция аденозина также может происходить с помощью других фосфатов, таких как щелочная фосфатаза или стромальная гиперплазия предстательной железы.

Существует четыре известных подтипа аденозинового рецептора у человека, 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 несколько из этих рецепторов и могут модулировать активность аденилатциклазы, фермента, ответственного за повышение уровня 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 периферии и в ЦНС, при этом агонисты исследуются как противовоспалительные препараты, а антагонисты исследуются для нейродегенеративных заболеваний (Carlsson, J. et al., *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 3748-3755). В большинстве типов клеток подтип A2A подавляет уровень внутриклеточного кальция, тогда как A2B усиливает его. Рецептор A2A обычно подавляет воспалительную реакцию иммунных клеток (Borrmann, T. et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52(13), 3994-4006).

Рецепторы A2B высоко экспрессируются в желудочно-кишечном тракте, мочевом пузыре, легких и 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. 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 рецептор аденозина A2B представляет собой рецептор с низким сродством, который, как полагают, остается молчащим в физиологических условиях и активируется вследствие повышенных внеклеточных уровней аденозина (Ryzhov, S. et al., *Neoplasia*, 2008, 10, 987-995). Активация аденозинового рецептора A2B может стимулировать аденилатциклазу и фосфолипазу C за счет активации белков Gs и Gq, соответственно. Также описано связывание с митоген-активированными протеинкиназами (Borrmann, T. et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52(13), 3994-4006).

В иммунной системе включение передачи сигналов аденозина может быть важным регуляторным механизмом, который защищает ткани от чрезмерных иммунных реакций. Аденозин может отрицательно 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 микросредой опухоли и саботирует противоопухолевую способность иммунной системы, способствуя прогрессированию рака. В микросреде опухоли аденозин в основном вырабатывался из внеклеточного АТФ с помощью CD39 и CD73. Множественные типы клеток могут генерировать аденозин, экспрессируя CD39 и CD73. Это относится к опухолевым клеткам, Т-эффекторным клеткам, Т-регуляторным клеткам, опухолевым макрофагам, подавляющим клеткам миелоидного происхождения (MDSC), эндотелиальным клеткам, связанным с раком фибробластам (CAF) и мезенхимальным стромальным/стволовым клеткам (MSC). Гипоксия, воспаление и другие иммуносу-

прессивные сигналы в микросреде опухоли могут индуцировать экспрессию CD39, CD73 и последующее производство аденозина. В результате уровень аденозина в солидных опухолях необычно высок по сравнению с нормальными физиологическими условиями.

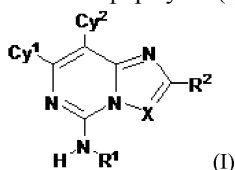
A2A в основном экспрессируется на лимфоидных клетках, включая Т-эффекторные клетки, Т-регуляторные клетки и естественные киллеры. Блокирование рецептора A2A может предотвратить нижестоящие иммуносупрессивные сигналы, которые временно инактивируют Т-клетки. Рецепторы A2B в основном экспрессируются на клетках, происходящих из моноцитов, включая дендритные клетки, опухолевые макрофаги, подавляющие клетки миелоидного происхождения (MDSC) и мезенхимные стромальные/стволовые клетки (MSC). Блокирование рецептора A2B в доклинических моделях может подавлять рост опухоли, блокировать метастазирование и увеличивать представление опухолевых антигенов.

С точки зрения профиля безопасности блокирования ADORA2A/ADORA2B (A2A/A2B), мыши с нокаутом рецепторов A2A и A2B являются жизнеспособными, не демонстрируют аномалий роста и являются фертильными (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 без признаков воспаления на исходном уровне (Antonioli, L. et al., Nature Reviews Cancer, 2013, 13, 842-857). Мыши A2B KO показали нормальное количество тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, но увеличили воспаление на исходном уровне (TNF-альфа, IL-6) у наивных мышей A2B KO (Antonioli, L. et al., Nature Reviews Cancer, 2013, 13, 842-857). Повышенная продукция TNF-альфа и IL-6 была обнаружена после лечения LPS. У мышей A2B KO также наблюдали повышенное содержание молекул сосудистой адгезии, которые опосредуют воспаление, а также адгезию/выворачивание лейкоцитов; усиленная активация тучных клеток; повышенная чувствительность к IgE-опосредованной анафилаксии и повышенная утечка из сосудов и приток нейтрофилов при гипоксии (Antonioli, L. et al., Nature Reviews Cancer, 2013, 13, 842-857).

Таким образом, существует необходимость в разработке новых селективных лигандов аденозиновых рецепторов, таких как подтипы A2A и A2B, для лечения таких заболеваний, как рак, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания. Эта заявка направлена на эту потребность и другие.

#### Краткое изложение сущности изобретения

Данное изобретение относится к соединениям формулы (I)



или его фармацевтически приемлемым солям, где составные члены определены в данном документе.

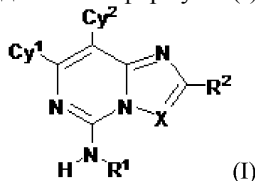
В данном изобретении дополнительно предложены фармацевтические композиции для лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной экспрессией рецепторов A2A или A2B, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной экспрессией аденозиновых рецепторов, причем заболевание или расстройство представляет собой рак мочевого пузыря, рак легких, рак груди, рак яичников, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак головы и шеи, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

#### Подробное описание сущности изобретения

Соединения.

Данное изобретение относится к соединениям формулы (I)



или его фармацевтически приемлемым солям, где

X представляет собой N;

R<sup>1</sup> выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

R<sup>2</sup> выбран из пиридинилметила, гидрокси(фенил)метила, гидроксиэтиламино(фенил)метила, циклогексилметила, фторбензила, гидрокси(фторфенил)метила, (метилпиридинил)метила, (фторпиридинил)метила, (трифторметилпиридинил)метила, ((гидроксиметил)пиридинил)метила, (метоксипириди-

нил)метила, (метилпиразолил)бензила, (метилпиразолил)метила, бензоизоксазолилметила, (метилиндазолил)метила, (гидроксиазетидинил)метила, бензоила, фенилциклопропила, (циано(фенил)метил)амино, тетрагидрофуридила, фенил(пиридинилокси)метила, фтор((фторгидроксипирролидинил)метил)бензила, ((карбоксииперидинил)метил)фторбензила, фтор((N-метилметилсульфонамидо)метил)бензила, ((диоксоимидазолидинил)метил)фторбензила, (дифторфенил)(гидрокси)метила, (пиридинил-1H-тетразолил)метила, (пиразолил-1H-тетразолил)метила, (тиазолил-1H-тетразолил)метила, (метилтрифторметилпиразолил)метила, ((1,1-диоксидоизотиазолидинил)метил)фторбензила, ((метил-2,5-диоксоимидазолидинил)метил)бензила, ((метилпиридинил)метил)амин и (цианофеноксид)метила;

$Su^1$  представляет собой 3-цианофенил;

$Su^2$  представляет собой  $C_{6-14}$  арил,  $C_{3-14}$  циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, причем  $C_{6-14}$  арил,  $C_{3-14}$  циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями  $R^F$ ;

каждый  $R^F$  независимо выбран из D, галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, CN,  $OR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$  и  $NR^{c4}R^{d4}$ , причем  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил из  $R^F$ , каждый необязательно, замещены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями  $R^H$ ;

каждый  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила, причем  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил из  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$ , каждый необязательно, замещены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями  $R^H$ ;

или любые  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$ , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, необязательно образуют 5- или 6-членную гетероарильную или 4-14-членную гетероциклоалкильную группу, причем данная 5- или 6-членная гетероарильная или 4-14-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1,2,3 или 4 независимо выбранными заместителями  $R^H$ ;

каждый  $R^{b4}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый  $R^H$  независимо выбран из D, галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, CN,  $OR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$  и  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ;

каждый  $R^{a5}$ ,  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

или любые  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$ , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероарильную или 4-14-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый  $R^{b5}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

причем любая гетероарильная группа любого из вышеперечисленных заместителей необязательно включает N-оксид на любом образующем кольцо атоме азота.

В некоторых вариантах осуществления  $Su^2$  представляет собой  $C_{6-14}$  арил, причем  $C_{6-14}$  арил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями  $R^F$ .

В некоторых вариантах осуществления  $Su^2$  представляет собой 5-14-членный гетероарил, причем 5-14-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями  $R^F$ .

В некоторых вариантах осуществления  $Su^2$  представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил, причем 4-14-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R.

В некоторых вариантах осуществления  $Su^2$  выбран из пиридинила, тетрагидропиридинила, пиперидинила, пиридин-N-оксида, оксо-дигидропиридинила, фенила, пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила, пиразоло[1,5-b]пиридазинила, пиразолила, пиримидинила, хинолинила, оксазолила, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-8-ила и триазолила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкил-ОН, галогена, CN,  $C_{1-3}$  алкокси и  $C(O)NH_2$ .

В некоторых вариантах осуществления  $Su^2$  выбран из 2,6-диметилпиридин-4-ила, пиридин-4-ила, 2-метилпиридин-4-ила, 1-карбамоил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 1-карбамоилпиперидин-4-ила, 2-метоксипиридин-4-ила, 2-метокси-6-метилпиридин-4-ила, 2,6-диметилпиридин-4-ил-1-оксида, 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 3-метилпиридин-4-ила, 3-фторпиридин-4-ила, 3-хлорпиридин-4-ила, 3-метоксипиридин-4-ила, 3-цианопиридин-4-ила, 4-карбамоилфенила, пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила, пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ила, 5-метил-1H-пиразол-4-ила, 1-этил-1H-пиразол-5-ила, 1-изопропил-1H-пиразол-5-ила, 1-пропил-1H-пиразол-5-ила, пиримидин-4-ила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-8-ила, хинолин-5-ила, 5-фторпиримидин-4-ила, оксазол-5-ила, 4-метилоксазол-5-ила, 4-этилоксазол-5-ила, 4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ила, 4-(метоксиметил)-2-метилоксазол-5-ила, 4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ила, 1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ила и циклопропила.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой из H или  $C_{1-3}$  алкил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой H или этил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный  $R^2$  выбран из пиридин-2-илметила, гидрокси(фенил)метила, циклогексилметила, 2-фторбензила, (2-фторфенил)(гидрокси)метила,

(6-метилпиридин-2-ил)метила, (3-фторпиридин-2-ил)метила, (3-метоксипиридин-2-ил)метила, 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензила, бензо[d]изоксазол-3-илметила, (1-метил-1Н-индазол-3-ил)метила, (3-гидроксиазетидин-1-ил)метила, бензоила, 1-фенилциклопропила, (циано(фенил)метил)амино, тетрагидрофуран-3-ила, фенил(пиридин-2-илокси)метила, 2-фтор-6-(((3R,4R)-3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензила, 2-((4-карбоксихиперидин-1-ил)метил)-6-фторбензила, 2-фтор-6-((N-метилметилсульфонамидо)метил)бензила, 2-((2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)метил)-6-фторбензила, (2,6-дифторфенил)(гидрокси)метила, (5-(пиридин-2-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метила, (5-(1Н-пиразол-1-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метила, (5-(тиазол-4-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метила, (5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метила, (3-метилпиридин-2-ил)метила, 2-((1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)метил)-6-фторбензила, (6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метила, (3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метила, (1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метила и (2-цианофенокси)метила.

В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^H$  независимо выбран из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $OR^{a5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$  и  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ .

В некоторых вариантах осуществления:

$R^1$  выбран из H или  $C_{1-6}$  алкила;

$R^2$  выбран из пиридинилметила, гидрокси(фенил)метила, гидроксиэтиламино(фенил)метила, циклогексилметила, фторбензила, гидрокси(фторфенил)метила, (метилпиридинил)метила, (фторпиридинил)метила, (трифторметилпиридинил)метила, ((гидроксиметил)пиридинил)метила, (метоксипиридинил)метила, (метилпиразолил)бензила, (метилпиразолил)метила, бензоизоксазолилметила, (метилиндазолил)метила, (гидроксиазетидинил)метила, бензоила, фенилциклопропила, (циано(фенил)метил)амино, тетрагидрофуранила, фенил(пиридинилокси)метила, фтор((фторгидроксипирролидинил)метил)бензила, ((карбоксихиперидинил)метил)фторбензила, фтор((N-метилметилсульфонамидо)метил)бензила, ((диоксоимидазолидинил)метил)фторбензила, (дифторфенил)(гидрокси)метила, (пиридинил-1Н-тетразолил)метила, (пиразолил-1Н-тетразолил)метила, (тиазолил-1Н-тетразолил)метила, (метилтрифторметилпиразолил)метила, ((1,1-диоксидоизотиазолидинил)метил)фторбензила, ((метил-2,5-диоксоимидазолидинил)метил)бензила, ((метилпиридинил)метил)амин и (цианофенокси)метила;

$Su^2$  представляет собой  $C_{6-14}$  арил,  $C_{3-14}$  циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, причем  $C_{6-14}$  арил,  $C_{3-14}$  циклоалкил, 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил из  $Su^2$ , каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями  $R^F$ ;

каждый  $R^F$  независимо выбран из D, галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, CN,  $OR^{a4}$ ,  $C(O)R^{b4}$ ,  $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ ,  $C(O)OR^{a4}$  и  $NR^{c4}R^{d4}$ , причем  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил из  $R^F$ , каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями  $R^H$ ;

каждый  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила, причем  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил из  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$ , каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями  $R^H$ ;

каждый  $R^{b4}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый  $R^H$  независимо выбран из D, галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила, CN,  $OR^{a5}$ ,  $C(O)R^{b5}$ ,  $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $NR^{c5}R^{d5}$  и  $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ ; и

каждый  $R^{a5}$ ,  $R^{c5}$  и  $R^{d5}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила; и

каждый  $R^{b5}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила.

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

Кроме того понятно, что некоторые признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте различных вариантов осуществления изобретения, также могут быть объединены в один вариант осуществления изобретения. С другой стороны разнообразные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также могут быть предложены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

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

Термин "n-членный", где n представляет собой целое число, обычно описывает число атомов, образующих кольцо, во фрагменте, где число 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, а 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

В контексте данного документа фраза "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный. Заместители выбирают независимо, и замещение может находиться в любом химически

доступном положении. В контексте данного документа термин "замещенный" означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Единичный двухвалентный заместитель, например, оксо, может заменить два атома водорода. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью.

В контексте данного документа фразу "каждая переменная" независимо выбирают из "означает практически то же, что и "в каждом случае "переменную" выбирают из".

Во всех определениях термин " $C_{n-m}$ " обозначает ряд, который включает в себя конечные точки, где  $n$  и  $m$  являются целыми числами и указывают на количество атомов углерода. Примеры включают в себя  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$  и тому подобное.

В контексте данного документа термин " $C_{n-m}$  алкил", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенную углеводородной группе, которая может быть неразветвленной или разветвленной, имеющей от  $n$  до  $m$  атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают в себя, но не ограничиваясь ими, такие химические группы, как метил (Me), этил (Et), *n*-пропил (*n*-Pr), изопропил (*i*Pr), *n*-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и тому подобное. 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 " $C_{n-m}$  алкенил" относится к алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей и имеющей от  $n$  до  $m$  атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают в себя, но не ограничиваясь ими, этенил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, втор-бутенил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа " $C_{n-m}$  алкинил" относится к алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей и имеющей от  $n$  до  $m$  атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают в себя, но не ограничиваясь ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин " $C_{n-m}$  алкокси", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, где алкильная группа имеет 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 тому подобное. 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" относится к группе формулы  $-NH_2$ .

В контексте данного документа термин "арил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть моноциклической или полициклической (например, содержащей 2, 3 или 4 конденсированных кольца). Термин " $C_{n-m}$  арил" относится к арильной группе, содержащей от  $n$  до  $m$  кольцевых атомов углерода. Арильные группы включают в себя, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа содержит от 5 до 14 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа имеет от 5 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильная группа представляет собой фенил.

В контексте данного документа термин "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 галоген представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой Cl.

В контексте данного документа " $C_{n-m}$  галогеналкокси" относится к группе формулы -O-галогеналкил, имеющей от  $n$  до  $m$  атомов углерода. Пример галогеналкоксигрупп включают  $OCF_3$  и  $OCF_2$ . Примером галогеналкоксигруппы является  $OCHF_2$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения, галогеналкокси-группа является только фторированной. 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 " $C_{n-m}$  галогеналкил", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей от одного атома галогена до  $2s+1$  атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными, где " $s$ " представляет собой число атомов углерода в алкильной группе, где алкильная группа имеет от  $n$  до  $m$  атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения галогеналкильная группа является только фторированной. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают в себя  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$ ,  $C_2Cl_5$  и т.п.

В контексте данного документа термин "тио" относится к группе формулы -SH.

В контексте данного документа термин "карбамил" относится к группе формулы  $-C(O)NH_2$ .

В контексте данного документа термин "карбонил", использованный индивидуально или в сочетании с другими терминами, относится к группе  $-C(O)-$ .

В контексте данного документа "циклоалкил" относится к неароматическим циклическим углеводородам, включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) группы, спироциклы и мостиковые кольца (например, мостиковая бициклоалкильная группа). Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксо или сульфидо (например,  $C(O)$  или  $C(S)$ ). Также в определение циклоалкила включены фрагменты, которые содержат одно или более ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и тому подобное. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может присоединяться по любому атому, образующему кольцо, включая атом, образующий конденсированное ароматическое кольцо. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода, образующих кольцо (т.е.  $C_{3-14}$ ). В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил представляет собой  $C_{3-14}$  моноциклический или бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой  $C_{3-7}$  моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой  $C_{4-7}$  моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой  $C_{4-10}$  спироцикл или мостиковый циклоалкил (например, мостиковую бициклоалкильную группу). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, кубан, адамантан, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, спиро[3.3]гептанил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В контексте данного документа "гетероарил" относится к моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один гетероатомный член кольца, выбранный из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления гетероарильное кольцо имеет 1,2,3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления любой образующий кольцо N в гетероарильном фрагменте может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил, имеющий 1,2,3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил представляет собой 5-6 моноциклический гетероарил, имеющий 1, 2 или 3 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероарил представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное кольцо. Пятичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарил с кольцом, содержащим пять кольцевых атомов, в котором один или более (например, 1, 2 или 3) кольцевых атома независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 3-14, 4-14, 3-7, или 5-6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет 1-4 образующих кольцо гетероатомов, 1-3 образующих кольцо гетероатомов, 1-2 образующих кольцо гетероатома или 1 образующий кольцо гетероатом. Когда гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного члена кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Пример гетероарильных групп включает, но не ограничиваясь ими, пиридин, пиримидин, пирозин, пиридазин, пиррол, пиразол, азол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, фуран, тиофен, триазол, тетразол, тиadiaзол, хинолин, изохинолин, бензотиафен, бензофуран, бензизоксазол, имидазо[1,2-b]тиазол, пурин, триазин, тиено[3,2-b]пиридин, имидазо[1,2-a]пиридин, 1,5-нафтиридин, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин и тому подобное.

Пятичленный гетероарил представляет собой гетероарильную группу, имеющую пять образующих кольцо атомов, причем один или более (например, 1, 2 или 3) образующих кольцо атомов независимо выбирают из N, O, S и В и S. Типовые пятичленные циклические гетероарилы представляют собой в себя тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиadiaзолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиadiaзолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиadiaзолил, 1,3,4-оксадиазолил и 1,2-дигидро-1,2-азaborин.

Шестичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильное кольцо, имеющее шесть образующих кольцо атомов, причем один или большее количество (например, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбирают из N, O, S и В. Типовые шестичленные циклические гетероарилы представляют собой пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

В контексте данного документа "гетероциклоалкил" относится к моноциклическим или полициклическим гетероциклам, имеющим по меньшей мере одно неароматическое кольцо (насыщенное или частично насыщенное кольцо), где один или более образующих кольцо атомов углерода гетероциклоалкила заменены гетероатомом, выбранным из N, O, S и В и причем образующие кольцо атомы углерода и гете-

роатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно замещены одним или более оксо или сульфид (например, C(O), S(O), C(S) или S(O)<sub>2</sub>, и т.д.). Гетероциклоалкильные группы включают моноциклические и полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) системы. В состав гетероциклоалкила включены моноциклические и полициклические 3-14-, 4-14-, 3-10-, 4-10-, 5-10-, 4-7-, 5-7-, 5-6-, 5- или 6-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут также включать спироциклы и мостиковые кольца (например, 5-14-членное мостиковое бигетероциклоалкильное кольцо, имеющее один или более образующих кольцо атомов углерода, замененных гетероатомом, независимо выбранным из N, O, S и В). Гетероциклоалкильная группа может присоединяться по атому углерода, образующему кольцо, или гетероатому, образующему кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей.

Пример гетероциклоалкильная группа включает пирролидонил, пирролидин-2-он, 1,3-изоксазолидин-2-он, пиранил, тетрагидропиран, оксетанил, азетидинил, морфолинил, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, азепанил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, бензазапен, азабицикло[3,1,0]гексанил, диазабицикло[3,1,0]гексанил, оксабицикло[2,1,1]гексанил, азабицикло[2,2,1]гептанил, диазабицикло[2,2,1]гептанил, азабицикло[3,1,1]гептанил, диазабицикло[3,1,1]гептанил, азабицикло[3,2,1]октанил, диазабицикло[3,2,1]октанил, оксабицикло[2,2,2]октанил, азабицикло[2,2,2]октанил, азаадамантил, диазаадамантил, окса-адамантил, азаспиро[3,3]гептанил, диазаспиро[3,3]гептанил, окса-азаспиро[3,3]гептанил, азаспиро[3,4]октанил, диазаспиро[3,4]октанил, окса-азаспиро[3,4]октанил, азаспиро[2,5]октанил, диазаспиро[2,5]октанил, азаспиро[4,4]нонанил, диазаспиро[4,4]нонанил, окса-азаспиро[4,4]нонанил, азаспиро[4,5]деканил, диазаспиро[4,5]деканил, диазаспиро[4,4]нонанил, окса-диазаспиро[4,4]нонанил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой пирролидонил, пирролидин-2-он, 1,3-изоксазолидин-2-он, пиранил, тетрагидропиран, оксетанил, азетидинил, морфолинил, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил или азепанил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 14 образующих кольцо атомов, от 4 до 14 образующих кольцо атомов, от 3 до 7 образующих кольцо атомов или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа имеет от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкил представляет собой моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и В, и имеющий один или более окисленных членов кольца. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероциклоалкил представляет собой моноциклический или бициклический 4-10-членный гетероциклоалкил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и В, и имеющий один или более окисленных членов кольца.

В контексте данного документа термин "алкильная связывающая группа" представляет собой двухвалентную алкильную группу с прямой или разветвленной цепью ("алкиленовая группа"). Например, "C<sub>o-p</sub> циклоалкил-C<sub>n-m</sub> алкил-", "C<sub>o-p</sub> арил-C<sub>n-m</sub> алкил-", "фенил-C<sub>n-m</sub> алкил-", "гетероарил-C<sub>n-m</sub> алкил-" и "гетероциклоалкил-C<sub>n-m</sub> алкил-" содержат алкильные связывающие группы. Примеры "алкильных связывающих групп" или "алкиленовых групп" включают метилен, этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, пропан-1,3-дилил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил и тому подобные.

В некоторых местах определения или варианты осуществления изобретения относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т.д.). Если не указано иное, эти кольца могут присоединяться по любому кольцевому члену при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может присоединяться по любому положению в кольце, тогда как пиридин-3-ил 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 углероду (например, C=O или C(O)), или присоединенного к гетероатому азота или серы, образующего нитрозо, сульфинильную или сульфонильную группу.

В контексте данного документа термин "независимо выбирают из" означает, что каждый случай переменной или заместителя независимо выбирают в каждом случае из применимого списка.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть асимметрическими (например, имеющими один или большее количество стереоцентров). Предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему описанию, 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 помощью стереоселективного синтеза. В описанных в данном документе соединениях также могут присут-



ствовать многие геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей и тому подобное, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Цис и транс геометрические изомеры соединений по настоящему описанию описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет конфигурацию (R)-. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет конфигурацию (S)-. Формулы (например, формула (I), (II) и т.д.), предложенные в данном документе, включают стереоизомеры соединений.

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделительной кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящие разделяющие агенты для способов фракционной перекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или разнообразных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β-камфорсульфовая кислота. Другие разделяющие агенты, пригодные для способов фракционной перекристаллизации, включают в себя стереоизомерно чистые формы α-метилбензиламина (например, S и R формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинола, норэфедрина, эфедрина, N-метилэфедрина, циклогексилэтиламина, 1,2-диаминоциклогексана и тому подобное.

Разделение рацемических смесей также можно проводить элюированием на колонке, содержащей оптически активный разделяющий агент (например, динитробензоилфенилглицин). Подходящую композицию растворителей для элюирования может определить специалист в данной области техники.

Соединения, предложенные в данном документе, также включают в себя таутомерные формы. Таутомерные формы возникают вследствие обмена одинарной связи с соседней двойной связью и сопутствующего перехода протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые отличаются местом присоединения протона и имеют одинаковую эмпирическую форму и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин 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 и 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, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах осуществления изобретения получение соединений может включать добавление кислот или оснований, например, для катализа желаемой реакции или образования солевых форм, таких как соли присоединения кислоты.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, предложенные в данном документе, или их соли по существу выделены. Под "по существу выделены" подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от среды, в которой оно было получено или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями, предложенными в данном документе. Отделение по существу может включать в себя 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 в себя все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы представленных структур. Предполагается, что соединения, идентифицированные по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

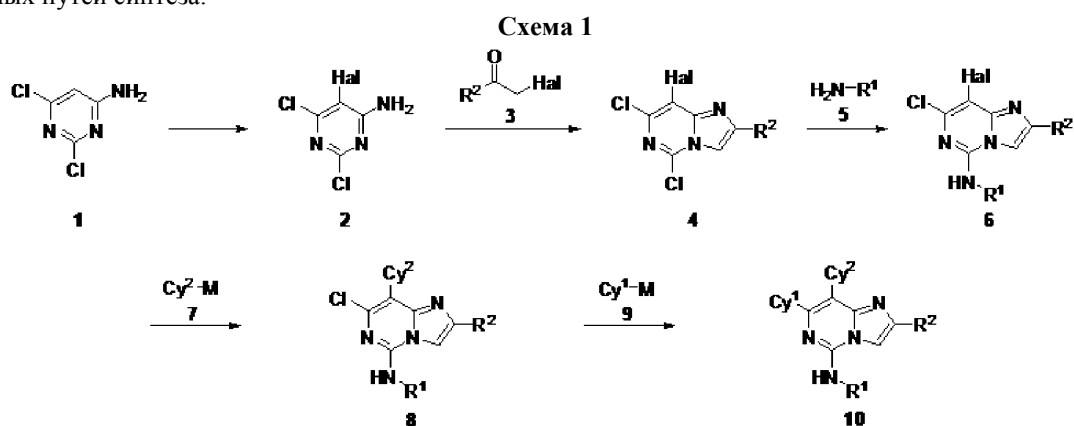
Выражение "фармацевтически приемлемый" в данном контексте используют для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением пользы/риска.

Данная заявка также включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. В контексте данного документа термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным описанных соединений, при этом исходное соединение модифицируют путем превращения существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, но не ограничиваясь ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; соли щелочей или органических оснований

с кислотными остатками, такими как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают в себя принятые нетоксичные соли исходного соединения, полученные, 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, с помощью традиционных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем приведения в контакт данных соединений в свободной кислотной или основной формах со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе или в их смеси; в целом предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Перечни подходящих солей находятся в Remington Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, 1985, стр. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

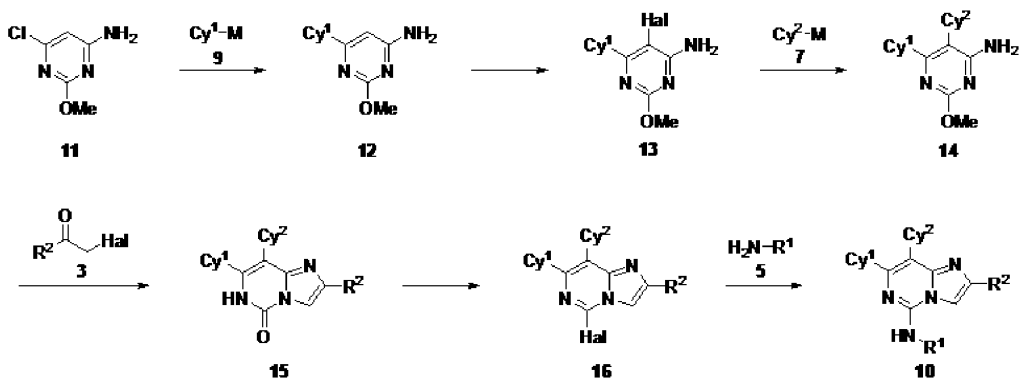
#### Синтез.

Как будет 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 путей синтеза.

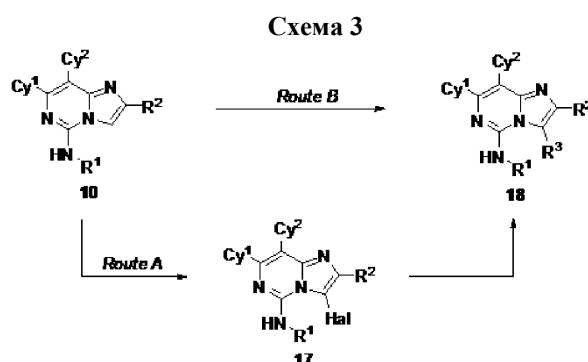


Соединение формулы 10 может быть получено синтетическим путем, как описано на схеме 1. Коммерчески доступный исходный материал 1 может подвергаться реакции галогенирования, такой как электрофильное ароматическое замещение ( $S_EAr$ ), с подходящим реагентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS), с получением соединения 2 (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Конденсация соединения 2 с карбонильным аддуктом формулы 3 при повышенной температуре может образовывать бициклическое соединение 4. Селективное замещение хлорида соединения 4 посредством нуклеофильного замещения или реакции кросс-сочетания с соединением 5 может давать соединение 6. Соединение 6 затем может быть селективно введено в реакцию кросс-сочетания с аддуктом формулы 7, в которой M представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, M представляет собой  $B(OR)_2$ ,  $Sn(алкил)_3$ ,  $Zn-Hal$ , и т.д.], в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора) с получением производного формулы 8. Введение  $Cy^1$  затем может быть достигнуто кросс-сочетанием соединения 8 с аддуктом формулы 9, используя условия, аналогичные описанным для получения соединения 8 из соединения 6, с получением соединения 10.

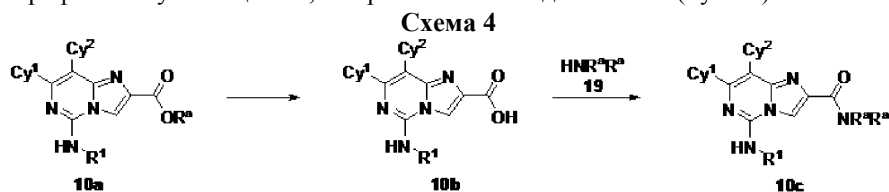
#### Схема 2



Альтернативно, соединение формулы 10 может быть получено синтетическим путем, как описано на схеме 2. Коммерчески доступный исходный материал 11 затем может быть селективно введен в реакцию кросс-сочетания с аддуктом формулы 9, в которой М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, М представляет собой  $B(OR)_2$ ,  $Sn(\text{алкил})_3$ ,  $Zn-Hal$ , и т.д.], в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора) с получением производного формулы 12. Соединение 12 может подвергаться реакции галогенирования, такой как электрофильное ароматическое замещение ( $S_EAr$ ), с подходящим реагентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS), с получением соединения 13 (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Кросс-сочетание соединения 13 с аддуктом формулы 7, используя условия, аналогичные описанным для получения соединения 12 из соединения 11 может дать соединения 14. Конденсация соединения 14 с карбонильным аддуктом формулы 3 при повышенной температуре может образовывать бициклическое соединение 15. Обработка соединения 15 с подходящим реагентом, таким как фосфорилхлорид ( $POCl_3$ ), при повышенной температуре может дать галогенидный аддукт 16. Замещение галогена в соединении 16 посредством нуклеофильного замещения или реакции кросс-сочетания с аддуктом 5 может затем дать соединение 10.

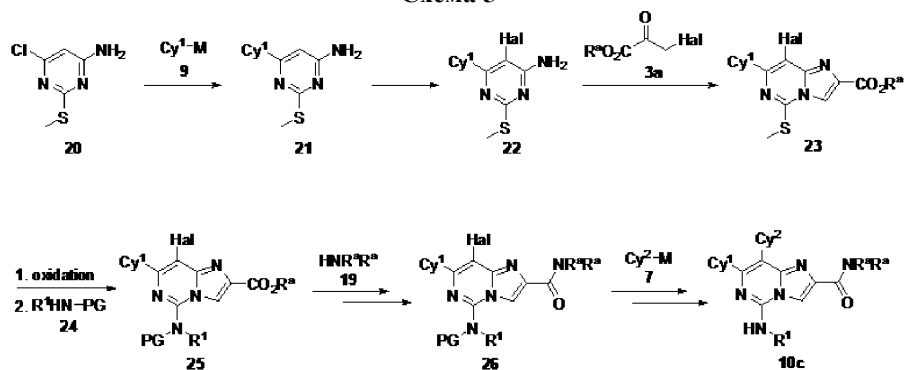


Соединение 18 может быть получено синтетическим путем (путь А), как описано на схеме 3. Соединение 10 может сперва подвергаться реакции галогенирования, такой как электрофильное ароматическое замещение ( $S_EAr$ ), с подходящим реагентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS), с получением соединения 17 (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I).  $R^3$  затем может быть введен либо посредством нуклеофильного замещения, либо путем реакции кросс-сочетания с получением соединения 18. Альтернативно, соединение 10 может подвергаться прямому химическому превращению, например, электрофильному замещению, с образованием соединения 18 (путь В).



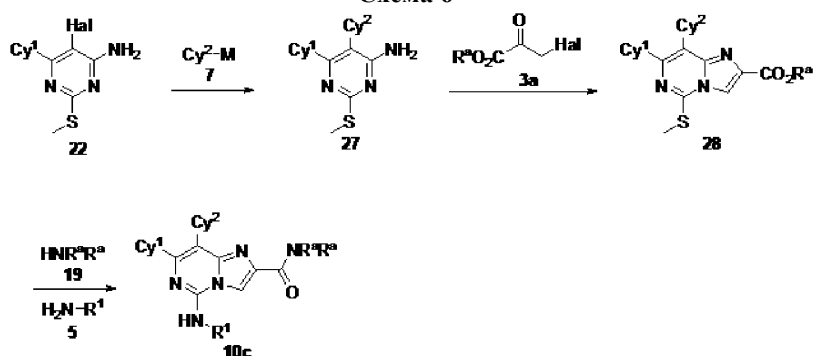
Соединение 10с может быть получено синтетическим путем, как описано на схеме 4, исходя из соединения 10а, которое может быть получено, как описано на схеме 1 или схеме 2. Сложноэфирный гидролиз соединения 10а с использованием подходящего реагента, такого как гидроксид лития (LiOH), может дать карбоновую кислоту 10b, которая затем может быть введена в реакцию кросс-сочетания с амином 19, используя соответствующий связывающий реагент (например, NATU, BOP или PyBOP) с получением соединения 10с.

Схема 5



Альтернативно, соединение 10с может быть получено с использованием синтетического пути, как указано на схеме 5. Коммерчески доступный исходный материал 20 затем может быть селективно введен в реакцию кросс-сочетания с аддуктом формулы 9, в которой М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, М представляет собой  $B(OR)_2$ ,  $Sn(\text{алкил})_3$ ,  $Zn-Hal$ , и т.д.], в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора) с получением производного формулы 21. Соединение 21 затем может быть подвергнуто реакции галогенирования, такой как электрофильное ароматическое замещение ( $S_EAr$ ), с подходящим реагентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS), с получением соединения 22 (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Конденсация соединения 22 с карбонильным аддуктом формулы 3а при повышенной температуре может образовывать бициклическое соединение формулы 23. Окисление соединения 23 подходящим окислителем, таким как мХПБК, с последующим нуклеофильным замещением замещенным аминным аддуктом 24 может дать соединение 25. Сложноэфирный гидролиз соединения 25 в присутствии подходящего реагента, такого как гидроксид лития (LiOH), может образовываться соответствующая карбоновая кислота, которая затем может быть связана с аминным аддуктом формулы 19, используя соответствующий связывающий реагент (например, NATU, BOP или PyBOP), с получением соединения 26. Альтернативно, соединение 26 может быть получено введением в реакцию соединения 25 непосредственно с аминным аддуктом 19 при повышенной температуре. Наконец, введение  $Cu^2$  может быть достигнуто кросс-сочетанием соединения 26 с аддуктом формулы 7, используя условия, аналогичные описанным для получения соединения 21 из соединения 20. Затем защитную группу (PG) можно удалить в подходящих условиях с получением соединения 10с. Альтернативно, соединение 10с также может быть получено сперва удалением защитной группы (PG) в соединении 26 с последующим введением в реакцию кросс-сочетания с аддуктом 7.

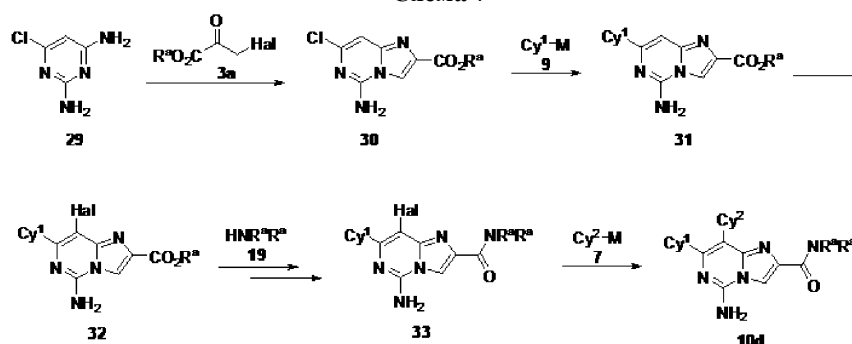
Схема 6



Соединение 10 с также может быть получено с использованием синтетического пути, как указано на схеме 6. Соединение 22 (получали как описано на схеме 5) может вначале быть введено в реакцию кросс-сочетания с аддуктом формулы 7, в которой М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, М представляет собой  $B(OR)_2$ ,  $Sn(\text{алкил})_3$ ,  $Zn-Hal$ , и т.д.], в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора) с получением производного формулы 27. Конденсация соединения 27 с карбонильным аддуктом формулы 3а при повышенной температуре может образовывать бициклическое соединение формулы 28. Соединение 28 может затем

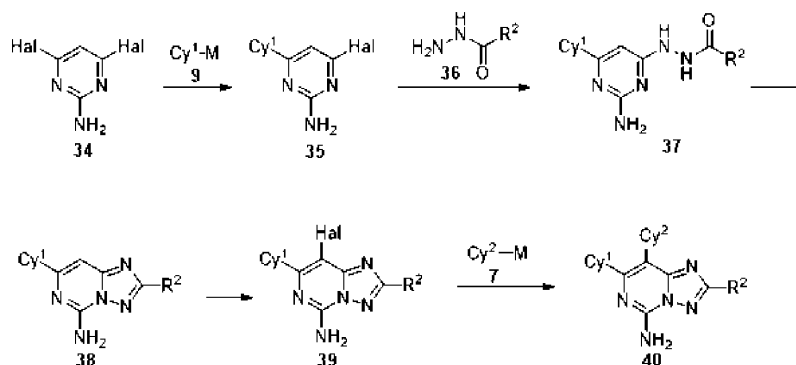
вступать в реакцию с амином 19 и амином 5, в любом порядке, с получением соединения 10с.

Схема 7



Соединения 10d могут быть получены с использованием синтетического пути, как указано на схеме 7. Конденсация коммерчески доступного материала 29 с карбонильным аддуктом формулы 3a при повышенной температуре может образовывать бициклическое соединение формулы 30. Соединение 30 затем может быть введено в реакцию кросс-сочетания с аддуктом формулы 9, в которой М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, М представляет собой  $B(OR)_2$ ,  $Sn(\text{алкил})_3$ ,  $Zn-Hal$ , и т.д.], в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора) с получением производного формулы 31. Соединение 31 затем может быть подвергнуто реакции галогенирования, такой как электрофильное ароматическое замещение ( $S_EAr$ ), с подходящим реагентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS), с получением соединения 32 (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Сложноэфирный гидролиз соединения 32 в присутствии подходящего реагента, такого как гидроксид лития (LiOH), может образовываться соответствующая карбоновая кислота, которая затем может быть связана с аминным аддуктом формулы 19, используя соответствующий связывающий реагент (например, HATU, BOP или PyBOP), с получением соединения 33. Альтернативно, соединение 33 может быть получено введением в реакцию соединения 32 непосредственно с аминным аддуктом 19 при повышенной температуре. Введение  $Cu^2$  затем может быть достигнуто кросс-сочетанием соединения 33 с аддуктом формулы 7, используя условия, аналогичные описанным для получения соединения 31 из соединения 30, с получением соединения 10d.

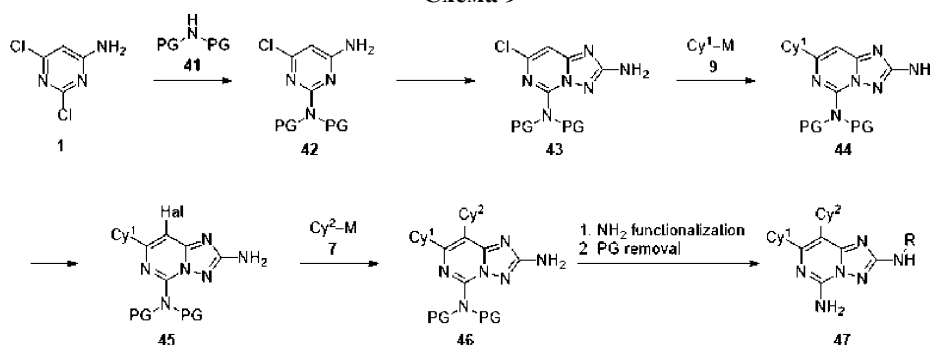
Схема 8



Соединения формулы 40 могут быть синтезированы синтетическим путем, как описано на схеме 8. Исходный материал 34 вначале вводят в реакцию кросс-сочетания с реагентом 9 с образованием соединения 35, в которой М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, М представляет собой  $B(OR)_2$ ,  $Sn(\text{алкил})_3$  или  $Zn-Hal$ ], в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора). Реакция нуклеофильного ароматического замещения ( $S_NAr$ ) соединения 35 с гидразидом 36 затем дала соединения 37, которое подвергается реакции циклизации при повышенной температуре в присутствии подходящего реагента, такого как N,O-бис(триметиллил)ацетамид, с получением бицикла 38. Галогенирование 38 подходящим реагентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS), дает соединение 39. Конечный продукт 40 может быть получен реакцией кросс-сочетания между соединением 39 и производного формулы 7, используя методики аналогичные описанным для получения соединения 35 из исходного материала 34. На разных стадиях этой

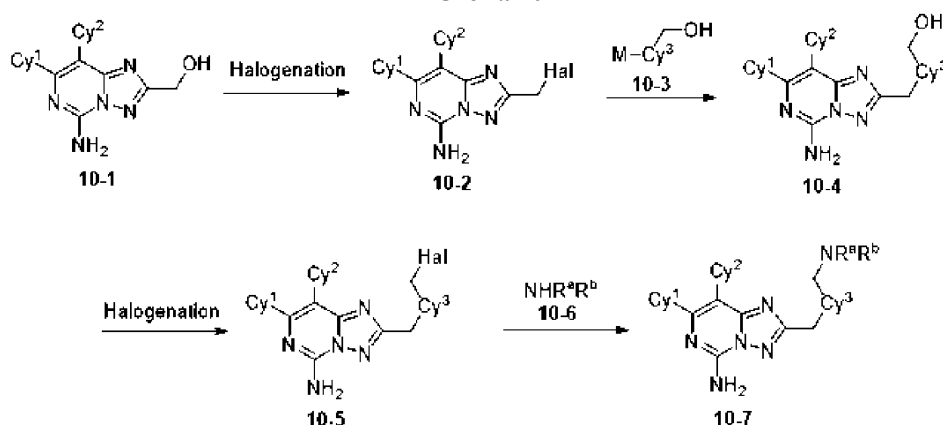
синтетической последовательности группа R<sup>2</sup> может быть дополнительно функционализована как считается целесообразным.

Схема 9



Соединения формулы 47 могут быть синтезированы синтетическим путем, как описано на схеме 9. Реакция селективного нуклеофильного ароматического замещения (S<sub>E</sub>Ar) исходного материала 1 с амином 41 (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как 4-метоксibenзил) дает соединение 42. Соединение 42 может затем быть циклизовано в промежуточное соединение 43 путем подходящих химических превращений, таких как двухстадийная последовательность с использованием O-этилкарбонизотиоцианатидата и гидроксилamina гидрохлорида. Реакция кросс-сочетания между 43 и реагентом формулы 9, в которой М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, М представляет собой B(OR)<sub>2</sub>, Sn(алкил)<sub>3</sub> или Zn-Hal], в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или в стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора), позволит получить промежуточное соединение 44. Галогенирование 44, используя подходящий реагент, такой как N-бромсукцинимид (NBS), дает соединение 45. Реакция кросс-сочетания между 45 и производным формулы 7, с использованием методик, аналогичных описанным для получения соединения 44 из соединения 43, дает промежуточное соединение 46. Аминогруппа из 46 затем может быть функционализована с использованием подходящих химических превращений, таких как условия сочетания Бухвальда-Хартвига, в присутствии палладиевого катализатора (например, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) и основание (например, третбутоксид натрия), или условия восстановительного аминирования (например, в присутствии подходящего гидридного источника) или в условиях реакции Штрекера (например, в присутствии подходящего источника цианида) с последующим удалением защитной группы с получением продукта 47.

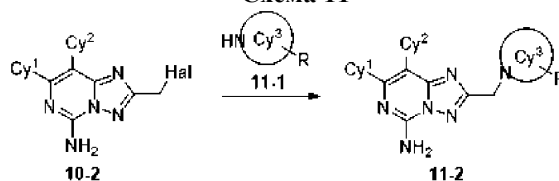
Схема 10



Соединения формулы 10-7 могут быть синтезированы синтетическим путем, как описано на схеме 10. Улучшенное промежуточное соединение 10-1 (которое может быть получено с использованием синтетических методик, как изображено на схеме 8) сперва подвергают реакции галогенирования (с использованием подходящего реагента, такого как тионилхлорид) с образованием соединения 10-2 (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Соединение 10-2 затем вводят в реакцию кросс-сочетания с реагентами формулы 10-3, в которой М представляет собой бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты или соответственно замещенный металл [например, М представляет собой B(OR)<sub>2</sub>, Sn(алкил)<sub>3</sub> или Zn-Hal], в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или в стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого катализатора), или в стандартных условиях кросс-

сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора), с получением соединения 10-4. Гидроксильная группа в 10-4 затем может быть превращена в галоген с получением соединения 10-5 (используя методики, аналогичные описанным для превращения 10-1 в 10-2). Продукт 10-7 может затем быть получен из промежуточного соединения 10-5 и реагентов формулы 10-6 с использованием соответствующей трансформации, такой как реакция нуклеофильного замещения ( $S_N2$ ).

Схема 11



Соединения формулы 11-2 могут быть синтезированы синтетическим путем, как описано на схеме 11. Промежуточное соединение 10-2 (которое может быть получен с использованием методик синтеза, как изображено на схеме 10, Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I), может подвергаться реакции нуклеофильного замещения ( $S_N2$ ) с реагентом формулы 11-1, с получением соединения 11-2.

Способы применения.

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

Описанные в данном документе соединения или соли могут быть селективными. Под "селективным" подразумевается, что соединение связывается или ингибирует аденозиновый рецептор с большей аффинностью или активностью соответственно по сравнению по меньшей мере с одним другим рецептором, киназой. Соединения по настоящему изобретению также могут быть двойными антагонистами (т.е. ингибиторами) аденозиновых рецепторов, например, аденозиновых рецепторов A2A и A2B.

Другой аспект настоящего описания относится к способам лечения заболевания или расстройства, связанного с аденозиновым рецептором, у индивидуума (например, пациента) путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы одного или более соединений по настоящему описанию или его фармацевтической композиции. Заболевание или расстройство, связанное с аденозиновым рецептором, может включать в себя любое заболевание, расстройство или патологическое состояние, которое прямо или косвенно связано с экспрессией или активностью аденозиновым рецептором, включая уровни сверхэкспрессии и/или аномальной активности.

Соединения по настоящему изобретению пригодны 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 неотъемлемой роли аденозиновых рецепторов, например, A2A, A2B, во множестве иммуносупрессивных механизмов, разработка ингибиторов может усилить иммунную систему для подавления прогрессирования опухоли. Ингибиторы аденозиновых рецепторов можно применять для лечения, отдельно или в сочетании с другими видами лечения, рака мочевого пузыря, рака легких (например, мелкоклеточного рака легких (НМРЛ), метастазов в легкие), меланомы (например, метастатической меланомы), рака груди, рака шейки матки, рака яичников, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака пищевода, рака простаты, рака почек, рака кожи, рака щитовидной железы, рака печени, рака матки, рака головы и шеи и почечно-клеточной карциномы (Antonioli, L. et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857). Также см., <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 блокада как A2A, так и CD73 усиливает противоопухолевую активность терапии анти-CTLA-4mAb на модели мышинной меланомы B16F10); Iannone, R. et al., *Neoplasia*, 2013, 15:1400-1410 и Beavis PA., et al., *Proc Natl Acad Sci. США*, 2013, 110:14711-14716 (исследование показывает, что блокада A2A и CD73 снижает метастазирование в модели опухоли молочной железы 4T1 с высокой экспрессией CD73). В не-

которых вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальную карциному (CRC).

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой рак мочевого пузыря, рак легких, рак груди, рак яичников, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак головы и шеи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой рак простаты. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак простаты представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC).

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой рак груди. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или расстройство представляет собой рак поджелудочной железы.

MDSC (супрессорные клетки миелоидного происхождения) представляют собой гетерогенную группу иммунных клеток миелоидного происхождения (семейство клеток, происходящих из стволовых клеток костного мозга). MDSC сильно распространяться в патологических ситуациях, таких как хронические инфекции и рак, в результате измененного кроветворения. MDSC отличаются от других типов миелоидных клеток, в которых они обладают сильной иммуносупрессивной 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 т.д., описанные в данном документе, можно применять в способах, относящихся к раковой ткани (например, опухолям) с высокой инфильтрацией MDSC, включая солидные опухоли с высоким базальным уровнем макрофага и/или инфильтрации MDSC.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения воспаления легких, включая индуцированный блеомицином фиброз легких и повреждение, связанное с дефицитом аденозиндезаминазы (Baraldi, et al., *Chem. Rev.*, 2008, 108, 238-263).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию можно применять для лечения воспалительного заболевания, такого как аллергические реакции (например, аллергические реакции, зависящие от аденозинового рецептора A2B) и других иммунных реакций, зависящих от аденозинового рецептора. Дополнительные воспалительные заболевания, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему описанию, включают респираторные расстройства, сепсис, реперфузионное повреждение и тромбоз.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию можно применять для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия, сердечная недостаточность), цереброваскулярное заболевание (инсульт, транзиторная ишемическая атака), заболевание периферических артерий и атеросклероз аорты и аневризма. Атеросклероз является основным этиологическим фактором многих типов сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз начинается в подростковом возрасте с липидных полосок, которые в зрелом возрасте прогрессируют до бляшек и, наконец, приводят к тромботическим явлениям, которые вызывают закупорку сосудов, что приводит к клинически значимой заболеваемости и смертности. Антагонисты аденозинового рецептора A2B и аденозинового рецептора A2A могут быть пригодны для предотвращения образования атеросклеротических бляшек (Eisenstein, A. et al., *J. Cell Physiol*, 2015, 230(12), 2891-2897).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения нарушений двигательной активности; дефицита, вызванного дегенерацией дофаминной системы полосатого тела; и болезни Паркинсона; некоторых из мотивационных симптомов депрессии (Collins, L. E. et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2012, 100, 498-505).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию можно применять для лечения диабета и связанных с ним расстройств, таких как инсулинорезистентность. Диабет влияет на выработку аденозина и экспрессию аденозиновых рецепторов A2B (A2BR), которые стимулируют выработку IL-6 и CRP, инсулинорезистентность и связь между A<sub>2B</sub>R однонуклеотидными полиморфизмами генов (ADORA2B SNP) и маркерами воспаления. Повышенная передача сигналов A2BR при диабете может частично повышать инсулинорезистентность за счет повышения провоспалительных медиаторов. Селективные блокаторы A2BR могут быть пригодны для лечения инсулинорезистентности (Figler, R. A. et al., *Diabetes*, 2011, 60 (2), 669-679).



Полагают, что соединения, представленные в данном документе, например, соединения формулы (I) или любые их варианты осуществления, могут обладать удовлетворительным фармакологическим профилем и многообещающими биофармацевтическими свойствами, такими как токсикологический профиль, метаболизм и фармакокинетические свойства, растворимость и проницаемость. Понятно, что определение подходящих биофармацевтических свойств известно специалисту в данной области техники, например, определение цитотоксичности в клетках или ингибирование определенных мишеней или каналов для определения потенциальной токсичности.

Термины "индивид" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, котам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам и наиболее предпочтительно людям.

Фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский отклик в ткани, системе, животном, индивиде или человеке, необходимый исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту.

При использовании в данном документе, термин "лечение" относится к одному или большему количеству из (1) ингибирования заболевания; например, ингибирования заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) ослабления заболевания; например, ослабления заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. обратное развитие патологии и/или симптоматики), такого как уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по данному изобретению пригодны для профилактики или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в данном документе; например, профилактики или снижения риска развития заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который может быть предрасположен к заболеванию, патологическому состоянию или расстройству, но еще пока не ощущает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Фармацевтические составы и лекарственные формы.

Когда соединения по данному описанию используются как фармацевтические препараты, их можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными способами в зависимости от того, желательно местное или системное лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть местным (в том числе трансдермальное, эпидермальное, через глаз и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, путем ингаляции или инсуффляции) порошков или аэрозолей, в частности с помощью распылителя; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, например интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные принятые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

Данное описание также включает в себя фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по данному описанию или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей (эксципиентов). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция пригодна для местного применения. Для приготовления композиций по данному описанию активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, 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, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

Для получения состава активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц, размером менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обес-

печить по существу однородное распределение в составе, например, около 40 меш.

Соединения по данному описанию можно размалывать, используя известные способы помола, такие как мокрый помол, для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и составов другого типа. Мелкоизмельченные (в форме наночастиц) препараты соединений по данному описанию можно получать с использованием способов, известных в данной области техники, например, см., международную заявку WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоат; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по данному описанию могут быть составлены так, что будут обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием способов, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), обычно от около 100 до около 500 мг, активного ингредиента. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции по данному описанию содержат от около 5 до около 50 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что он включает композиции, содержащие 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 данному описанию содержат от около 50 до около 500 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что он включает композиции, содержащие 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 данному описанию содержат от около 500 до около 1000 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что это включает композиции, содержащие 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.

Подобные дозировки могут быть использованы для соединений, описанных здесь, в способах и применениях по данному описанию.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводят, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и тому подобным.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный компонент смешивают с фармацевтическим эксципиентом чтобы получить твердую предварительную композицию, содержащую гомогенную смесь соединения по данному описанию. Когда указывают, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы, представленных выше типов, содержащие от, например, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по данному описанию.

Таблетки или драже по данному описанию могут быть покрыты или модифицированы другим способом для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные вещества, такие вещества включают в себя ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами как шеллак, це-

тиловый спирт и ацетилцеллюлоза.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по данному описанию, для перорального введения или путем инъекции включают в себя водные растворы, пригодным образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настои и подобные фармацевтические среды.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения мази могут содержать воду и один или большее количество гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Носители для композиций кремов могут быть на основе воды в сочетании с глицерином и одним или большим количеством других компонентов, например глицерилмоностеаратом, ПЭГ-глицерилмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить, используя изопропиловый спирт и воду предпочтительно в сочетании с другими компонентами, например глицерином, гидроксипропилцеллюлозой и тому подобным. 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 описанию. Составы для местного применения могут быть упакованы в подходящие тюбики, например, вместимостью 100 г, которые необязательно могут содержать инструкцию по лечению выбранного симптома, например псориаза или другого патологического состояния кожи.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводят, цели введения, как например профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. Для терапевтических целей композиции можно вводить 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 патологического состояния, которое лечат, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для использования как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Значение pH составов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно, от 5 до 9 и, наиболее предпочтительно, от 7 до 8. Понятно, что использование некоторых из вышеупомянутых эксципиентов, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по данному описанию может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и патологическим состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по данному описанию в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и способа введения. Например, соединения по данному описанию могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% мас./об. соединения, для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах 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, зависит 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 введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых зависимости "доза-ответ", полученных *in vitro* или из экспериментальных модельных систем на животных.

Композиции по данному описанию могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых перечислены в данном документе.

Изобретение будет описано более подробно с помощью конкретных примеров. Следующие примеры представлены с иллюстративными целями и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо способом. Специалисты в данной области техники легко найдут множество некритичных параметров, которые можно изменить или модифицировать, чтобы получить точно такие же результаты. Было обнаружено, что соединения из Примеров ингибируют активность аденозинового рецептора (например, A2A и/или A2B) согласно по меньшей мере одному анализу, описанному в данном документе.

### Примеры

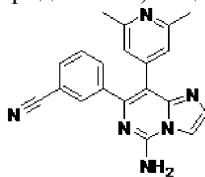
Подготовительные ЖХ-МС очистки некоторых из полученных соединений проводили в системах масс-направленного фракционирования Waters. Основное оборудование, протоколы и управляющее программное обеспечение для эксплуатации этих систем подробно описаны в литературе (см., например, "Two-Pump At Column Dilution 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)). Выделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) для анализа чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent 1100 серия, 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 в течение 3 мин при скорости потока 2,0 мл/мин.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративном масштабе с помощью обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с МС-детектором или флэш-хроматографией (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колоночной препаративной обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) следующие: условия очистки при pH=2: колонка Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 мкм, 30×100 мм или Waters XBridge™ C<sub>18</sub> 5 мкм, 30×100 мм, элюируя подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, разделяющий градиент был оптимизирован для каждого соединения, используя типоспецифический протокол оптимизации метода, 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)).

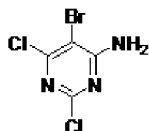
условия очистки при pH=10: Waters XBridge™ C<sub>18</sub> 5 мкм, 30×100 мм колонка, элюируя подвижной фазой А: 0,1% NH<sub>4</sub>OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, разделяющий градиент был оптимизирован для каждого соединения, используя типоспецифический протокол оптимизации метода, 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 получали в препаративном масштабе с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с хиральной фазой в следующих условиях: Прибор: Agilent 1100 препаративная ВЭЖХ; Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-4, 21,2×250 мм, 5 мкм; элюирование изократической подвижной фазой 45% EtOH в гексане со скоростью 20 мл/мин.

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

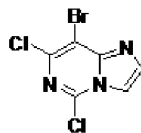


Стадия 1: 5-бром-2,6-дихлорпиримидин-4-амин



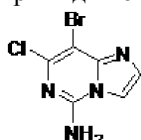
К раствору 2,6-дихлорпиримидин-4-амина (Combi-Blocks, номер по каталогу OR-0412) (10 г, 61 ммоль) в ДМФА (50 мл) при 0°C добавляли N-бромсукцинимид (11 г, 61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре перед тем, как добавляли воду (100 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией, а затем сушили с получением желаемого продукта (13,1 г, 88%), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=241,9; найденное 241,8.

Стадия 2: 8-бром-5,7-дихлоримидазо[1,2-с]пиримидин



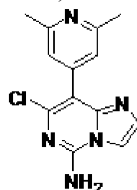
2-бром-1,1-диэтоксиэтан (11 мл, 70 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-2,6-дихлорпиримидин-4-амина (2,0 г, 8,2 ммоль) в MeCN (25 мл). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с EtOAc с получением желаемого продукта в виде соли HBr (2,4 г, 84%), которую использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=265,9; найденное 265,8.

Стадия 3: 8-бром-7-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин



К раствору 8-бром-5,7-дихлоримидазо[1,2-с]пиримидина гидробромида (2,2 г, 6,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли концентрированный гидроксид аммония (57 мл, 14M). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч перед удалением летучих веществ при пониженном давлении. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (100 мл), а затем сушили с получением желаемого продукта (0,75 г, 48%), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrClN<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=246,9; найденное 247,0.

Стадия 4: 7-хлор-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин



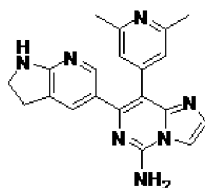
[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (7,3 мг, 10% моль) добавляли к смеси 8-бром-7-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-5-амина (25 мг, 0,10 ммоль), 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (35 мг, 0,15 ммоль) и карбоната натрия (32 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (0,36 мл) и воде (0,07 мл). Смесь продували азотом, а затем перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-15% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=274,1; найденный 274,1.

Стадия 5: 3-(5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

В микроволновый сосуд добавляли 7-хлор-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин (40 мг, 0,15 ммоль), (3-цианофенил)бороновую кислоту (64 мг, 0,44 ммоль), трикалий фосфат (120 мг, 0,59 ммоль), ДМФА (2,4 мл), воду (0,60 мл) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (11 мг, 10% моль).

Реакционный раствор продували азотом, а затем микроволновую пробирку закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита с 50% EtOAc/ДХМ, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=341,2; найденный 341,1.

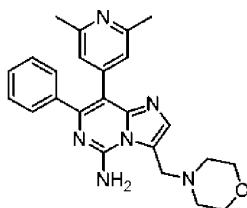
Пример 2. 7-(2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 1, (2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)бороновой кислотой, заменяя (3-цианофенил)бороновую кислоту на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=10, MeCN/вода с NH<sub>4</sub>OH) с получением желаемого продукта в виде свободного основания. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>:

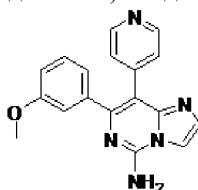
$m/z=358,2$ ; найденный 358,2.

Пример 3. 8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(морфолинометил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин



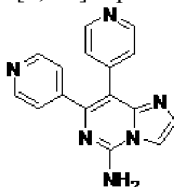
К смеси 8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5-амина (получали, используя методики, аналогичные описанным в примере 1, фенолбороновую кислоту заменяя (3-цианофенил)бороновую кислоту на стадии 5) (25 мг, 0,08 ммоль), и морфолина (9,5 мкл, 0,16 ммоль) добавляли (диацетоксиод)бензол (51 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, и продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{24}H_{27}N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z=415,2$ ; найденное 415,2.

Пример 4. 7-(3-метоксифенил)-8-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин



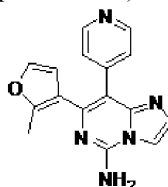
[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (6,1 мг, 10% моль) добавляли к смеси 8-бром-7-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-5-амина (получали в примере 1, стадии 3) (20 мг, 0,08 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (12 мг, 0,10 ммоль) и карбоната цезия (79 мг, 0,24 ммоль) в трет-бутанола (0,45 мл) и воды (0,09 мл). Раствор продували азотом, перемешивали при 75°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Затем прибавляли карбонат цезия (53 мг, 0,24 ммоль), [1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (3,1 мг, 5% моль) и (3-метоксифенил)бороновую кислоту (18 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 4 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали через слой из целита с 50% EtOAc/ДХМ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{18}H_{16}N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z=318,1$ ; найденное 318,2.

Пример 5. 7,8-ди(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин



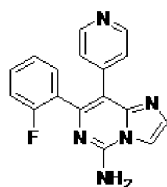
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 4, пиридин-4-илбороновую кислоту заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{16}H_{13}N_6$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z=289,1$ ; найденный 289,1.

Пример 6. 7-(2-метилфуран-3-ил)-8-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин



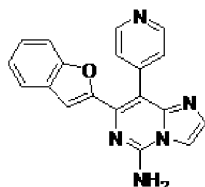
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 4, 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилфуран-3-ил)-1,3,2-диоксабороланом заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту. Кроме того реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 20 ч. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{16}H_{14}N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>:  $m/z=292,1$ ; найденное 292,1.

Пример 7. 7-(2-фторфенил)-8-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин



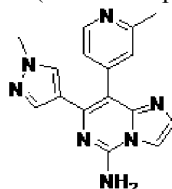
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 4, (2-фторфенил)бороновой кислотой заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=306,1; найденное 306,1.

Пример 8. 7-(бензофуран-2-ил)-8-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин

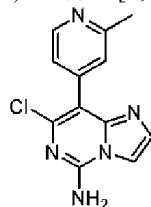


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 4, бензофуран-2-илбороновой кислотой заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=328,1; найденное 328,1.

Пример 9. 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин



Стадия 1: 7-хлор-8-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин

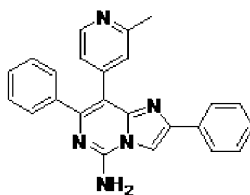


[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (110 мг, 10% моль) добавляли к смеси 8-бром-7-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-5-амина (получали в примере 1, стадии 3) (370 мг, 1,5 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (490 мг, 2,2 ммоль) и карбоната цезия (1,5 г, 4,5 ммоль) в трет-бутаноле (8,3 мл) и воде (1,7 мл). Раствор продували азотом, а затем перемешивали при 75°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой из целита с EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-10% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=260,1; найденный 260,0.

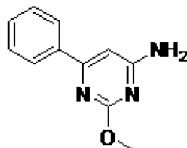
Стадия 2: 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин.

В микроволновый сосуд добавляли 7-хлор-8-(2-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин (43 мг, 0,17 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (100 мг, 0,50 ммоль), трикалий фосфат (140 мг, 0,66 ммоль), ДМФА (1,3 мл), воду (0,33 мл) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (12 мг, 10% моль). Реакционный раствор продували азотом, а затем микроволновую пробирку закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита с 50% EtOAc/ДХМ, затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=10, MeCN/вода с NH<sub>4</sub>OH) с получением желаемого продукта в виде свободного основания. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=306,1; найденный 306,1.

Пример 10. 8-(2-метилпиридин-4-ил)-2,7-дифенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин

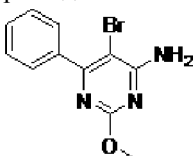


Стадия 1: 2-метокси-6-фенилпиримидин-4-амин



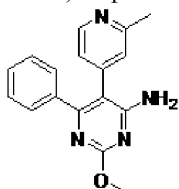
Бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (0,89 г, 5% моль) добавляли к смеси 6-хлор-2-метокси-4-аминопиримидин (Ark Pharm, Inc, номер по каталогу АК-25131) (4,0 г, 25 ммоль), фенилбороновой кислоты (4,6 г, 38 ммоль) и карбоната цезия (16 г, 50 ммоль) в толуоле (130 мл) и воде (13 мл). Раствор продували азотом, а затем перемешивали при 115°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита с ДХМ и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (100 мл), и полученное твердое вещество собирали фильтрацией, а затем сушили, получая желаемый продукт (5,0 г, 99%), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{11}H_{12}N_3O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=202,1; найденное 202,0.

Стадия 2: 5-бром-2-метокси-6-фенилпиримидин-4-амин



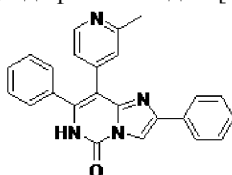
К раствору 2-метокси-6-фенилпиримидин-4-амина (5,1 г, 25 ммоль) в ДМСО (51 мл), MeCN (27 мл) и воде (1,7 мл) при 0°C добавляли N-бромсукцинимид (4,5 г, 25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре перед тем, как добавляли воду (100 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией, затем сушили с получением желаемого продукта (5,2 г, 73%), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{11}H_{11}BrN_3O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=280,0; найденный 280,0.

Стадия 3: 2-метокси-5-(2-метилпиридин-4-ил)-6-фенилпиримидин-4-амин



[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,41 г, 10% моль) добавляли к смеси 5-бром-2-метокси-6-фенилпиримидин-4-амина (1,5 г, 5,4 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,8 г, 8,0 ммоль) и карбоната цезия (3,5 г, 11 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл) и воде (3,9 мл). Раствор продували азотом, а затем перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита с ДХМ и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (100 мл), и полученное твердое вещество собирали фильтрацией, затем сушили, получая желаемый продукт (1,02 г, 65%), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{17}H_{17}N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=293,1; найденное 293,1.

Стадия 4: 8-(2-метилпиридин-4-ил)-2,7-дифенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5(6H)-он

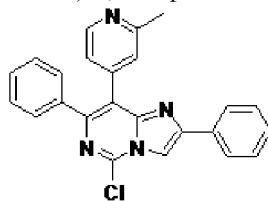


К 2-метокси-5-(2-метилпиридин-4-ил)-6-фенилпиримидин-4-амину (100 мг, 0,34 ммоль) в уксусной кислоте (1,4 мл) добавляли 2-бром-1-фенилэтан-1-он (170 мг, 0,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества уда-



ляли при сниженном давлении. Полученное твердое вещество промывали Et<sub>2</sub>O, собирали фильтрацией, а затем сушили с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=379,2; найденное 379,1.

Стадия 5: 5-хлор-8-(2-метилпиридин-4-ил)-2,7-дифенилимидазо[1,2-с]пиримидин

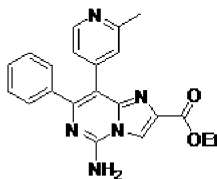


К перемешиваемому раствору 8-(2-метилпиридин-4-ил)-2,7-дифенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5(6H)-она ацетата (150 мг, 0,34 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (0,25 мл, 2,6 ммоль) в толуоле (1,3 мл) при 0°C по каплям добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,26 мл, 1,5 ммоль). Полученный раствор медленно нагревали до 120°C в течение 1 ч, а затем перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли при сниженном давлении. Полученный остаток разбавляли 1N HCl (2,0 мл) и водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (5×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь продукта использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=397,1; найденный 397,1.

Стадия 6: 8-(2-метилпиридин-4-ил)-2,7-дифенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин.

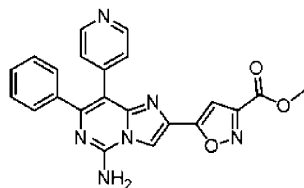
Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для примера 1, стадии 3, 5-хлор-8-(2-метилпиридин-4-ил)-2,7-дифенилимидазо[1,2-с]пиримидином заменяя 8-бром-5,7-дихлоримидазо[1,2-с]пиримидин гидробромид. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=378,2; найденный 378,1.

Пример 11. Этил-5-амино-8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат

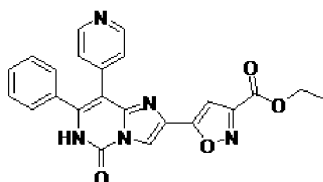


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 10 этил-3-бром-2-оксопропаноатом заменяя 2-бром-1-фенилэтан-1-он на стадии 4. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=10, MeCN/вода с NH<sub>4</sub>OH) с получением желаемого продукта в виде свободного основания. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=374,2; найденное 374,0.

Пример 12. Метил 5-(5-амино-7-фенил-8-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)изоксазол-3-карбоксилат



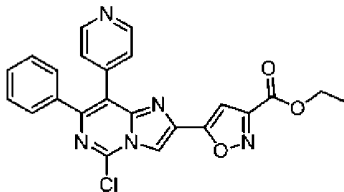
Стадия 1: этил-5-(5-оксо-7-фенил-8-(пиридин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)изоксазол-3-карбоксилат



К смеси 2-метокси-6-фенил-5-(пиридин-4-ил)пиримидин-4-амина (получали, используя методики, аналогичные описанным в примере 10, стадиях 1-3, пиридин-4-илбороновой кислотой заменяя 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин на стадии 3) (50 мг, 0,18 ммоль) в 2-пропанол (0,54 мл) добавляли этил-5-(2-бромацетил)изоксазол-3-карбоксилат (Combi-Blocks, номер по каталогу SS-6738) (71 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли при сниженном давлении. Полученное твердое вещество промывали EtOAc, собирали фильтрацией, а затем сушили с получением неочищенного

продукта в виде HBr соли, которую использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{23}H_{18}N_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=428,1; найденное 428,0.

Стадия 2: этил-5-(5-хлор-7-фенил-8-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)изоксазол-3-карбоксилат

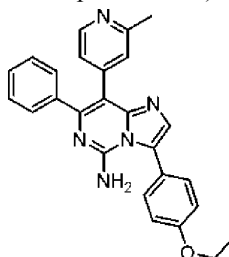


К перемешиваемому раствору этил-5-(5-оксо-7-фенил-8-(пиридин-4-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)изоксазол-3-карбоксилата гидробромида (72 мг, 0,14 ммоль) в MeCN (0,53 мл) добавляли POCl<sub>3</sub> (0,54 мл, 5,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли при сниженном давлении. К остатку медленно добавляли ледяную воду (20 мл), и взвесь перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, затем сушили с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{17}ClN_5O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=446,1; найденный 446,0.

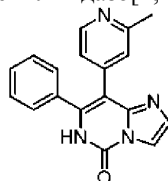
Стадия 3: метил-5-(5-амино-7-фенил-8-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)изоксазол-3-карбоксилат.

К раствору этил-5-(5-хлор-7-фенил-8-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)изоксазол-3-карбоксилата (70 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (0,70 мл) и MeOH (0,10 мл) добавляли концентрированный гидроксид аммония (1,4 мл, 14M). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч перед удалением летучих веществ при пониженном давлении. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{22}H_{17}N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=413,1; найденное 413,1.

Пример 13. 3-(4-этоксифенил)-8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин

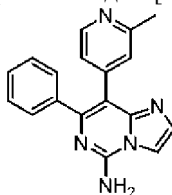


Стадия 1: 8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5(6H)-он



К смеси 2-метокси-5-(2-метилпиридин-4-ил)-6-фенилпиримидин-4-амина (из примера 10, стадии 3) (400 мг, 1,4 ммоль) в 2-пропанол (4,2 мл) добавляли 2-хлорацетальдегид (2,0 мл, 7 M в воде). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли при сниженном давлении. Полученный остаток растирали с EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде соли HCl (395 мг, 85%), которую использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{18}H_{15}N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=303,1; найденное 303,1.

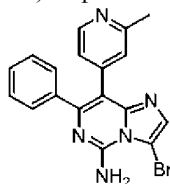
Стадия 2: 8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 10, стадий 5-6, 8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5(6H)-оном заменяя 8-(2-метилпиридин-4-ил)-2,7-дифенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5(6H)-он на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-

МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{18}H_{16}N_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=302,1; найденный 302,1.

Стадия 3: 3-бром-8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин

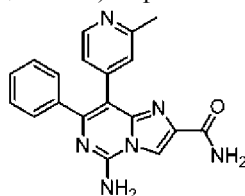


К смеси 8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5-амина 2,2,2-трифторацетата (31 мг, 0,08 ммоль) и гидрокарбоната натрия (14 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (0,31 мл) и воде (0,31 мл) по каплям добавляли бром (5,8 мкл, 0,11 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{18}H_{15}BrN_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=380,1; найденный 380,1.

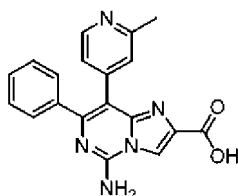
Стадия 4: 3-(4-этоксифенил)-8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин.

В микроволновый сосуд добавляли 3-бром-8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-5-амин (3 мг, 0,01 ммоль), (4-этоксифенил)бороновую кислоту (4 мг, 0,02 ммоль), трикалий фосфат (7 мг, 0,03 ммоль), ДМФА (2,4 мл), воду (0,60 мл) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (2 мг, 25% моль). Реакционный раствор продували азотом, а затем микроволновую пробирку закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита с 50% EtOAc/ДХМ, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{26}H_{24}N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=422,2; найденное 422,2.

Пример 14. 5-амино-8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



Стадия 1: 5-амино-8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота

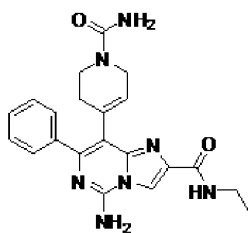


К перемешиваемому раствору этил-5-амино-8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (получали в примере 11) (66 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (0,90 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (15 мг, 0,36 ммоль) и воду (0,90 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1N HCl (0,38 мл) и воду (0,9 мл), получая осадок, который удаляли фильтрацией. Фильтрат упаривают с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{19}H_{16}N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=346,1; найденное 346,1.

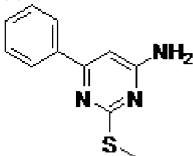
Стадия 2: 5-амино-8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид.

К раствору 5-амино-8-(2-метилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (48 мг, 0,14 ммоль) в ДМФА (0,87 мл) добавляли НАТУ (63 мг, 0,17 ммоль) и триэтиламин (39 мкл, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего добавляли хлорид аммония (8,0 мг, 0,15 ммоль) и раствор продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли EtOAc (5,0 мл) и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (5,0 мл) и соевым раствором (5,0 мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{19}H_{17}N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=345,1; найденное 345,1.

Пример 15. 5-амино-8-(1-карбамоил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-этил-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

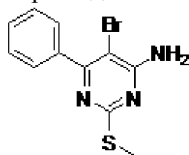


Стадия 1: 2-(метилтио)-6-фенилпиримидин-4-амин



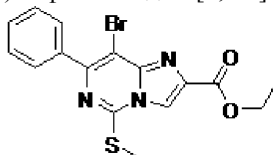
Смесь 6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-амина (Combi-Blocks номер по каталогу ST-1384) (10,0 г, 56,9 ммоль), фенилбороновой кислоты (8,33 г, 68,3 ммоль) и бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия(II) (1,01 г, 1,42 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл) добавляли карбонат цезия (37,1 г, 114,0 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Из раствора выпадало светло-желтое твердое вещество, которое фильтровали и сушили с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=218,1; найденный 218,1.

Стадия 2: 5-бром-2-(метилтио)-6-фенилпиримидин-4-амин



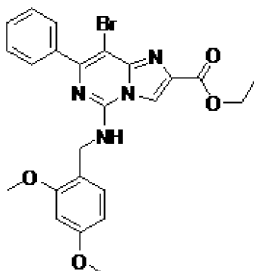
К перемешиваемому раствору 2-(метилтио)-6-фенилпиримидин-4-амина (2,5 г, 11,5 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли N-бромсукцинимид (2,05 г, 11,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч перед добавлением воды (200 мл). Из раствора выпадало светло-желтое твердое вещество, которое фильтровали и сушили с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=296,0; найденный 296,0.

Стадия 3: этил-8-бром-5-(метилтио)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат



К раствору 5-бром-2-(метилтио)-6-фенилпиримидин-4-амина (3,69 г, 12,5 ммоль) в 1,2-диметоксигтане (40 мл) добавляли этил-3-бром-2-оксопропанат (4,69 г, 37,4 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением светло-коричневого твердого вещества в качестве желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=392,0; найденный 392,0.

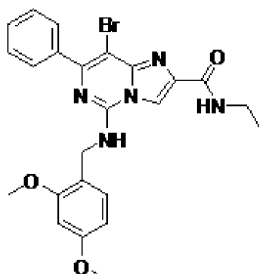
Стадия 4: этил-8-бром-5-(2,4-диметоксибензиламино)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат



В круглодонной колбе на 500 мл этил-8-бром-5-(метилтио)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат (2,1 г, 5,35 ммоль) растворили в 100 мл ДХМ. В данный раствор 3-хлорпербензойной кислоты (мХПБК) (2,28 г, 10,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) по каплям добавляли через капельную воронку при 0°C. После добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в

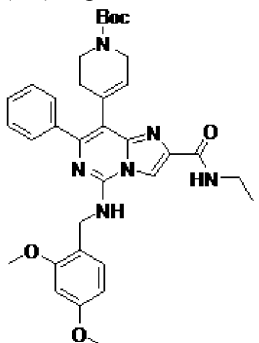
течение 4 ч. Затем реакцию гасили добавлением насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , и полученные два слоя были разделены. Органический слой промыли соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и отфильтровали. К данному фильтрату по каплям добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (1,61 мл, 10,7 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-100%  $\text{EtOAc}$  в смеси гексанов, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrN}_4\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=511,1$ ; найденный 511,1.

Стадия 5: 8-бром-5-(2,4-диметоксибензиламино)-N-этил-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



Этил-8-бром-5-(2,4-диметоксибензиламино)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат (1,80 г, 3,5 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (20 мл), ТГФ (20 мл) и воду (10 мл) одной порцией добавляли  $\text{LiOH}$  (0,34 г, 14,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДМФА (30 мл), с последующим прибавлением этанамина (2М раствор в ТГФ, 3,52 мл, 7,04 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (1,84 мл, 10,6 ммоль) и (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (PyВОР) (3,66 г, 7,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи до того, как добавляли 100 мл воды. Полученное твердое вещество собирали и сушили с получением желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС, рассчитанный для  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrN}_5\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=510,1$ ; найденный 510,1.

Стадия 6: трет-бутил-4-(5-(2,4-диметоксибензиламино)-2-(этилкарбамоил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



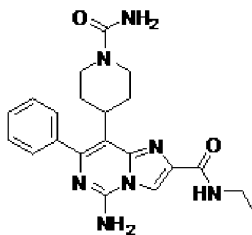
Смесь 8-бром-5-(2,4-диметоксибензиламино)-N-этил-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (20,0 мг, 0,039 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (14,5 мг, 0,047 ммоль), XPhos Pd G2 (2,0 мг, 2,5 мкмоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (38,2 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) дегазировали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-100%  $\text{EtOAc}$  в смеси гексанов, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=613,3$ ; найденный 613,3.

Стадия 7: 5-амино-8-(1-карбамоил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-этил-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

В 10 мл реакционном сосуде трет-бутил 4-(5-(2,4-диметоксибензиламино)-2-(этилкарбамоил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (20,0 мг, 0,033 ммоль) растворяли в 1 мл ТФУ. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Полученную смесь экстрагировали ДХМ/ИПС 3:1, и объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДХМ (1 мл), и добавляли изоцианатотриметилсилан (7,5 мг, 0,065 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч, концентрировали и очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2,  $\text{MeCN}/\text{вода}$  с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для

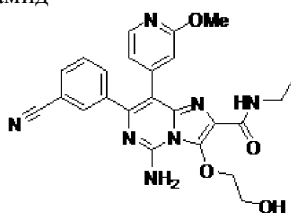
$C_{21}H_{24}N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=406,2; найденный 406,2.

Пример 16. 5-амино-8-(1-карбамоилпиперидин-4-ил)-N-этил-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

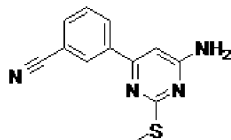


В 10 мл реакционном флаконе 5-амино-8-(1-карбамоил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-N-этил-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид ТФУ соль (получали в примере 15) (10,0 мг, 0,020 ммоль) и гидроксид палладия на угле (10 мас.%, 3,7 мг, 2,3 мкмоль) растворяли в 1 мл MeOH. Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C в течение 5 ч при 1 атм. H<sub>2</sub>. После завершения реакцию смесь фильтровали и очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{21}H_{26}N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=408,2; найденный 408,2.

Пример 17. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-3-(2-гидроксиэтоксипиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

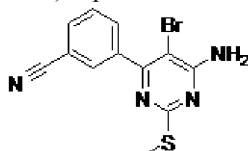


Стадия 1: 3-(6-амино-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)бензонитрил



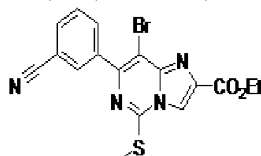
Бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (1,0 г, 5% моль) добавляли к смеси 6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-амин (Combi-Blocks, номер по каталогу ST-1384) (5,0 г, 29 ммоль), (3-цианофенил)бороновой кислоты (8,4 г, 57 ммоль) и карбоната цезия (37 г, 114 ммоль) в толуоле (100 мл) и воде (10 мл). Смесь продували азотом, а затем перемешивали при 115°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита с ДХМ и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (200 мл), и полученное твердое вещество собирали фильтрацией, а затем сушили, получая желаемый продукт (6,5 г, 94%), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{12}H_{11}N_4S$   $(M+H)^+$ :  $m/z=243,1$ ; найденный 243,2.

Стадия 2: 3-(6-амино-5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)бензонитрил



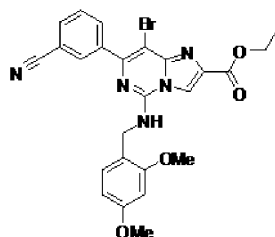
К раствору 3-(6-амино-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)бензонитрила (6,5 г, 27 ммоль) в ДМСО (55 мл), MeCN (30 мл) и воде (1,8 мл) при 0°C добавляли N-бромсукцинимид (4,8 г, 27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре перед тем, как добавляли воду (200 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией, а затем сушили с получением желаемого продукта (8,6 г, 99%), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{12}H_{10}BrN_4S$   $(M+H)^+$ :  $m/z=321,0$ ; найденный 321,1.

Стадия 3: этил-8-бром-7-(3-цианофенил)-5-(метилтио)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат



К раствору 3-(6-амино-5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)бензонитрила (2,0 г, 6,2 ммоль) в DME (26 мл) добавляли этил-3-бром-2-оксопропаноат (2,3 мл, 19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч перед удалением летучих веществ при пониженном давлении. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали Et<sub>2</sub>O (100 мл), и сушили с получением желаемого продукта в виде соли HBr (1,4 г, 54%). ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{17}H_{14}BrN_4O_2S$   $(M+H)^+$ :  $m/z=417,0$ ; найденное 417,0.

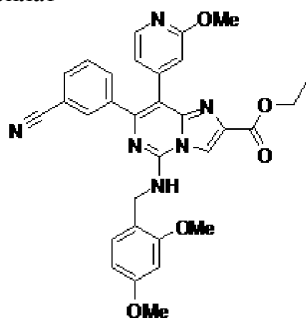
Стадия 4: этил-8-бром-7-(3-цианофенил)-5-(2,4-диметоксибензиламино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат



К раствору этил-8-бром-7-(3-цианофенил)-5-(метилтио)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата гидробромида (1,4 г, 3,4 ммоль) в ДХМ (170 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор мХПБК (1,6 г, 6,4

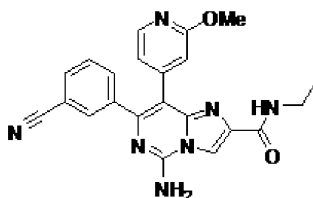
ммоль, 70%) в ДХМ (15 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После полного израсходования исходного материала добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (1,02 мл, 6,8 ммоль) в ДХМ (15 мл), и суспензию перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 0-100%  $\text{EtOAc}$ /гексаны, с получением желаемого продукта (1,4 г, 54%). ЖХ-МС, рассчитанное для  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BrN}_5\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=536,1$ ; найденное 536,2.

Стадия 5: этил-7-(3-цианофенил)-5-(2,4-диметоксибензиламино)-8-(2-метоксипиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат



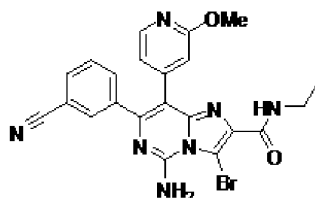
[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (230 мг, 10% моль) добавляли к смеси этил-8-бром-7-(3-цианофенил)-5-(2,4-диметоксибензиламино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (1,7 г, 3,1 ммоль), 2-метоксипиримидин-4-илбороновой кислоты (570 мг, 3,7 ммоль) и карбоната цезия (1,7 г, 5,2 ммоль) в трет-бутаноле (13 мл) и воде (2,6 мл). Реакционную смесь продували азотом, и перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита с ДХМ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 0-100%  $\text{EtOAc}$ /гексаны, с получением желаемого продукта (370 мг). ЖХ-МС, рассчитанное для  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=565,2$ ; найденное 565,4.

Стадия 6: 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(2-метоксипиримидин-4-ил) имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



К этил-7-(3-цианофенил)-5-(2,4-диметоксибензиламино)-8-(2-метоксипиримидин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (370 мг, 0,65 ммоль) добавляли этанамин (3,3 мл, 2М в  $\text{MeOH}$ ). Раствор перемешивали при 85°C в герметично закрытом сосуде в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли ТФУ (2,0 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 10 мин в герметично закрытом флаконе. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 0-10%  $\text{MeOH}$ /ДХМ, содержащей 0,5% триэтиламин. ЖХ-МС, рассчитанное для  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=414,2$ ; найденное 414,3.

Стадия 7: 5-амино-3-бром-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(2-метоксипиримидин-4-ил) имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



К раствору 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(2-метоксипиримидин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (110 мг, 0,27 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) при 0°C добавляли N-бромсукцинимид (47 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре перед тем, как добавляли воду (1,0 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией, а сушили с получением желаемого продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанное для  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=492,1$ ; найденное 492,1.

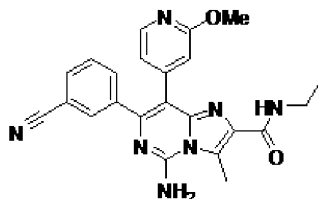
Стадия 8: 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-3-(2-гидроксиэтокси)-8-(2-метоксипиримидин-4-ил) ими-



дазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид.

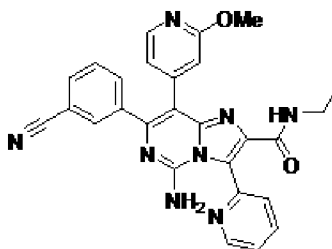
В реакционный сосуд добавляли иодид меди (I) (1,2 мг, 6,1 мкмоль), 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин (2,9 мг, 0,01 ммоль), 5-амино-3-бром-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(2-метоксипиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (30 мг, 0,06 ммоль) и карбонат цезия (30 мг, 0,09 ммоль). Реакционный сосуд продували азотом и снабжали резиновой перегородкой. Добавляли толуол (0,2 мл) и этан-1,2-диол (0,17 мл, 3,1 ммоль) и резиновую перегородку заменяли крышкой с тефлоновым покрытием. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 24 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (2 мл) и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=474,2; найденное 474,2.

Пример 18. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(2-метоксипиридин-4-ил)-3-метилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



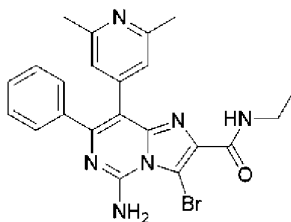
К смеси 5-амино-3-бром-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(2-метоксипиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (получали в примере 17, стадия 7) (40 мг, 0,08 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекса с дихлорметаном (3,3 мг, 4,1 мкмоль) в 1,4-диоксане (0,50 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли диметилцинк в толуоле (0,27 мл, 1,2 М). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ (5 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=428,2; найденное 428,2.

Пример 19. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(2-метоксипиридин-4-ил)-3-(пиридин-2-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

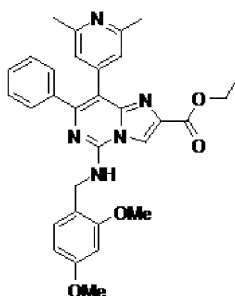


Бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (4,3 мг, 6,1 мкмоль) добавляли к смеси 5-амино-3-бром-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(2-метоксипиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (получали в примере 17, стадия 7) (30 мг, 0,06 ммоль) и 2-(трибутилстаннил)пиридина (0,05 мл, 0,12 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакционную смесь продували азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавили ДХМ (5 мл) и отфильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=491,2; найденное 491,2.

Пример 20. 5-амино-3-бром-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-этил-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

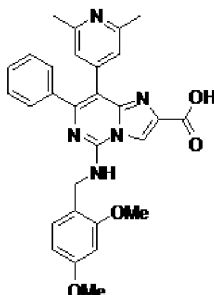


Стадия 1: Этил-5-(2,4-диметоксибензиламино)-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат



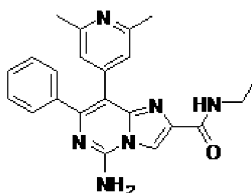
[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (400 мг, 10% моль) добавляли к смеси этил-8-бром-5-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (получали в примере 15, стадия 4) (2,7 г, 5,3 ммоль), (2,6-диметилпиридин-4-ил)бороновой кислоты (1,2 г, 7,9 ммоль) и карбоната цезия (3,4 г, 11 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл) и воде (3,8 мл). Смесь продували азотом, а затем перемешивали при 120°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита с ДХМ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 0-20% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта (2,8 г, 99%). ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{31}H_{32}N_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=538,2; найденное 538,3.

Стадия 2: 5-(2,4-диметоксибензиламино)-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновая кислота



К раствору этил-5-(2,4-диметоксибензиламино)-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (1,0 г, 1,9 ммоль) в ТГФ (3,9 мл) добавляли гидроксид лития (0,18 г, 7,4 ммоль) и воду (3,9 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (2,0 мл) и pH доводили с помощью 1N HCl до pH 2. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили, получая неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{29}H_{28}N_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=510,2; найденное 510,2.

Стадия 3: 5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-этил-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



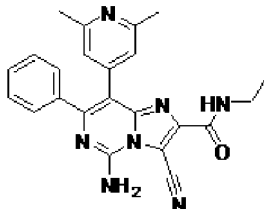
К раствору 5-(2,4-диметоксибензиламино)-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоновой кислоты (0,95 г, 1,9 ммоль) в ДМФА (17 мл) добавляли триэтиламин (0,78 мл, 5,6 ммоль). Раствор перемешивали 5 мин перед добавлением ВОР (1,2 г, 2,8 ммоль) и этанамина (9,3 мл, 2M в ТГФ). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, гасили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (5×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ТФУ (3,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры летучие компоненты удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{22}H_{23}N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=387,2; найденное 387,3.

Стадия 4: 5-амино-3-бром-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-этил-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

К раствору 5-амино-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-этил-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-

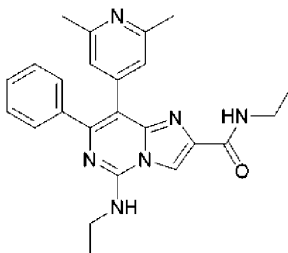
карбоксамид (700 мг, 1,8 ммоль) в ДМСО (3,6 мл)/МеСМ (1,9 мл)/вода (0,12 мл) при 0°C добавляли N-бромсукцинимид (320 мг, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего добавляли воду (20 мл) и желаемый продукт собирали фильтрацией. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=465,1; найденный 465,1.

Пример 21. 5-амино-3-циано-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-этил-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

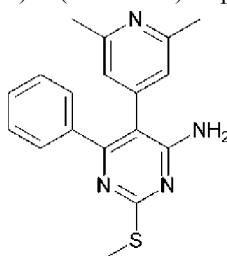


В микроволновый сосуд добавляли цианид меди(I) (8,7 мг, 0,10 ммоль) и 5-амино-3-бром-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-этил-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (получали в примере 20) (30 мг, 0,06 ммоль) в ДМФА (0,30 мл). Сосуд продували азотом и герметично закрывали перед нагреванием в микроволновом реакторе при 180°C в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли NH<sub>4</sub>OH (1 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=412,2; найденное 412,2.

Пример 22. 8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-этил-5-(этиламино)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

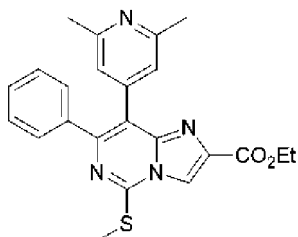


Стадия 1: 5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-(метилтио)-6-фенилпиримидин-4-амин



[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (510 мг, 10% моль) добавляли к смеси 5-бром-2-(метилтио)-6-фенилпиримидин-4-амин (получали в примере 15, стадии 2) (2,0 г, 6,8 ммоль), (2,6-диметилпиридин-4-ил)бороновой кислоты (1,5 г, 10 ммоль) и карбоната цезия (4,4 г, 14 ммоль) в трет-бутаноле (25 мл) и воде (5,0 мл). Смесь продували азотом, а затем перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой из целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесь 0-100% EtOAc/гексанами, с получением желаемого продукта (440 мг, 20%). ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=323,1; найденный 323,1.

Стадия 2: этил-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-(метилтио)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат

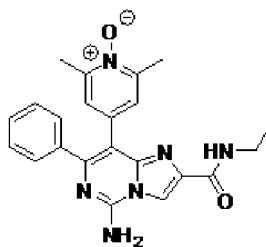


К раствору 5-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-2-(метилтио)-6-фенилпиримидин-4-амина (800 мг, 2,5 ммоль) в DME (10 мл) добавляли этил-3-бром-2-оксипропаноат (0,93 мл, 7,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч перед удалением летучих веществ при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли ДХМ (20 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 0-20% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта (1,0 г, 99%). ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=419,2; найденное 419,1.

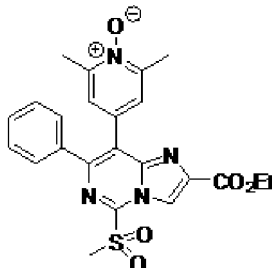
Стадия 3: 8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-N-этил-5-(этиламино)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид.

Этил-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-(метилтио)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат (100 мг, 0,24 ммоль) суспендировали в растворе этанамина (1,2 мл, 2М в MeOH) и нагревали до кипения в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный материал очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=415,2; найденное 415,1.

Пример 23. 4-(5-амино-2-(этилкарбамоил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2,6-диметилпиридин 1-оксид

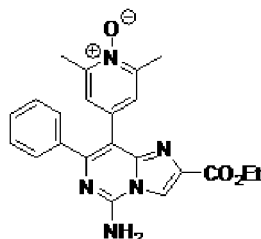


Стадия 1: 4-(2-(этоксикарбонил)-5-(метилсульфонил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2,6-диметилпиридин 1-оксид



К смеси этил-8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5-(метилтио)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (получали в примере 22, стадии 2) (50 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли мХПБК (88 мг, 0,36 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток переносили в EtOAc (20 мл), промывали смесью насыщенного раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 мл) и насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), а затем соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=467,1; найденное 467,1.

Стадия 2: 4-(5-амино-2-(этоксикарбонил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2,6-диметилпиридин 1-оксид



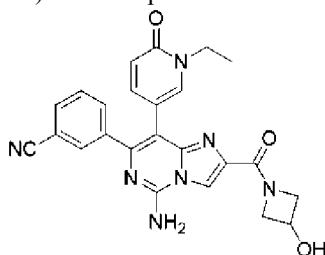
К раствору 4-(2-(этоксикарбонил)-5-(метилсульфонил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2,6-диметилпиридин-1-оксида (54 мг, 0,12 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл) добавляли концентрированный гидроксид аммония (0,09 мл, 14М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин перед удалением летучих веществ при пониженном давлении. Полученный материал очи-

шали препаративной ЖХ-МС (pH=10, MeCN/вода с NH<sub>4</sub>OH) с получением желаемого продукта в виде свободного основания. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=404,2; найденное 404,2.

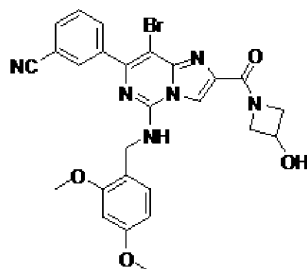
Стадия 3: 4-(5-амино-2-(этилкарбамоил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2,6-диметилпиридин 1-оксид

4-(5-амино-2-(этоксикарбонил)-7-фенилимидазо[1,2-с]пиримидин-8-ил)-2,6-диметилпиридин 1-оксид (15 мг, 0,03 ммоль) суспендировали в растворе этанамина (1,0 мл, 2М в метаноле) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли при пониженном давлении и продукт очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=403,2; найденное 403,1.

Пример 24. 3-(5-амино-8-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Стадия 1: 3-(8-бром-5-(2,4-диметоксибензиламино)-2-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

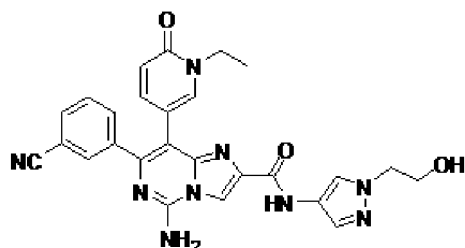


К этил-8-бром-7-(3-цианофенил)-5-(2,4-диметоксибензиламино)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилату (получали в примере 17, стадии 4) (100 мг, 0,186 ммоль) в MeOH (2 мл), ТГФ (2 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (17,9 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч, растворитель удаляли под пониженным давлением. Полученный остаток растворяли в ДМФА (3 мл) с последующим добавлением азетидин-3-ола (27,3 мг, 0,37 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (98 мкл, 0,56 ммоль) и HATU (142 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи до того, как добавляли 10 мл воды. Осажденное твердое вещество собирали и сушили с получением желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=563,1; найденный 563,1.

Стадия 2: 3-(5-амино-8-(1-этлш-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

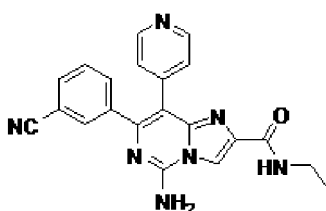
Смесь 3-(8-бром-5-(2,4-диметоксибензиламино)-2-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)имидазо[1,2-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (20 мг, 0,048 ммоль), 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (14,5 мг, 0,058 ммоль), XPhos Pd G2 (2,0 мг, 2,5 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (47 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) дегазировали и герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. К полученному остатку добавляли 1 мл ТФУ, и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь концентрировали, разбавляли метанолом и очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=456,2; найденный 456,2.

Пример 25. 5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

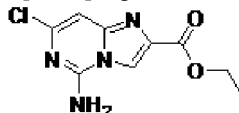


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 24 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этанол (AstaTech Product List #50515) заменяя азетидин-3-олом на стадии 1. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{26}H_{24}N_9O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=510,2; найденный 510,2.

Пример 26. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

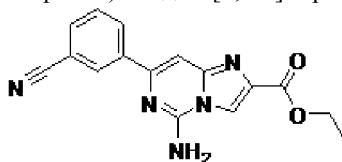


Стадия 1: этил-5-амино-7-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат



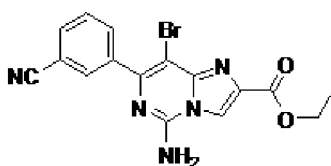
Раствор 6-хлорпиримидин-2,4-диамина (2 г, 13,8 ммоль) и этил-3-бром-2-оксипропаноата (2,6 мл, 20,8 ммоль) в DME (50 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. После завершения реакцию охлаждали до комнатной температуры, и твердое вещество собирали фильтрацией. Неочищенное твердое вещество растворяли в горячем метаноле (25 мл) и желаемый продукт перекристаллизовывали путем медленного охлаждения раствора до комнатной температуры. Продукт фильтровали, промывали EtOAc и сушили с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_9H_{10}ClN_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=241,0; найденный 241,1.

Стадия 2: этил-5-амино-7-(3-цианофенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат



Смесь этил-5-амино-7-хлоримидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (0,60 г, 2,49 ммоль), (3-цианофенил)бороновой кислоты (0,44 г, 2,99 ммоль), XPhos Pd G2 (0,098 г, 0,125 ммоль) и карбоната натрия (0,53 г, 4,99 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (5,0 мл) продували азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли EtOAc, промывали соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Из раствора выпадало светло-желтое твердое вещество, которое фильтровали и сушили с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{16}H_{14}N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=308,1; найденный 308,1.

Стадия 3: этил-5-амино-8-бром-7-(3-цианофенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилат

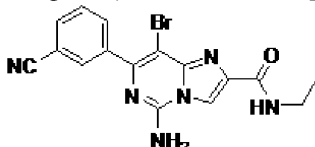


К раствору этил-5-амино-7-(3-цианофенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (2,3 г, 7,48 ммоль) в ДМФА (50 мл) медленно прибавляли раствор N-бромсукцинимид (1,33 г, 7,48 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч перед добавлением воды (100 мл). Полученное светло-желтое твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением желаемого продукта (2,3 г, 80%). ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{16}H_{13}BrN_5O_2$

(M+H)<sup>+</sup>: m/z=386,0; найденный 386,0.

Альтернативно, это соединение можно получить, используя следующую методику: к раствору этил-8-бром-7-(3-цианофенил)-5-(метилтио)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (получали в примере 17, стадии 3) (2,40 г, 5,75 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли раствор мХПБК (77%, 1,93 г, 8,63 ммоль) в ДХМ (30 мл), этот раствор сушили над безводным сульфатом магния через капельную воронку при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 4 ч и гасили барботированием газообразным NH<sub>3</sub> через канюлю в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной смеси, которую выливали в насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (150 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и гексаном и сушили с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (1,9 г, 86%). ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=386,0; найденный 386,0.

Стадия 4: 5-амино-8-бром-7-(3-цианофенил)-N-этилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

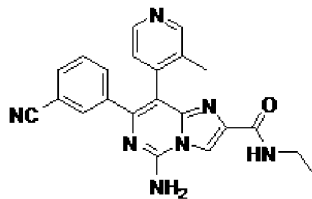


К смеси этил-5-амино-8-бром-7-(3-цианофенил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксилата (1,00 г, 2,59 ммоль) в MeOH (20 мл), ТГФ (20 мл) и воде (10 мл) добавляли LiOH (124 мг, 5,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и растворитель удалили при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДМФА (30 мл) с последующим добавлением раствора этиламина (2,1 мл, 25,9 ммоль, 70% в воде), триэтиламина (1,08 мл, 7,77 ммоль) и ВОР (2,29 г, 5,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи до того, как добавляли 100 мл воды. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (0,77 г). ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrNeO (M+H)<sup>+</sup>: m/z=385,0; найденный 385,1.

Стадия 5: 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

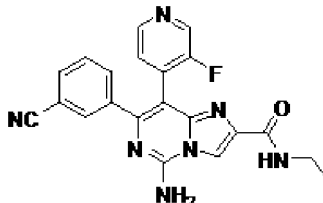
Смесь 5-амино-8-бром-7-(3-цианофенил)-N-этилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (10,0 мг, 0,026 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (4,8 мг, 0,039 ммоль), XPhos Pd G2 (2,0 мг, 2,51 мкмоль), и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,3 мг, 0,078 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,15 мл) дегазировали и герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляют MeOH и очищают препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=384,2; найденный 384,2.

Пример 27. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(3-метилпиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



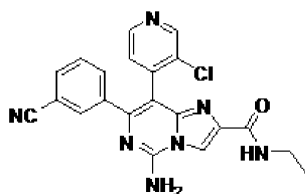
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 26 3-метилпиридин-4-илбороновой кислотой заменяли пиридин-4-илбороновую кислоту на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=398,2; найденный 398,2.

Пример 28. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(3-фторпиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



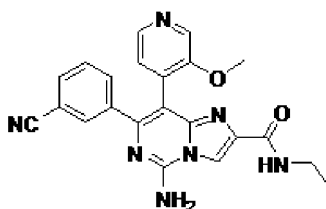
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 26 3-фторпиридин-4-илбороновой кислотой заменяли пиридин-4-илбороновую кислоту на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=402,1; найденный 402,2.

Пример 29. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(3-хлорпиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



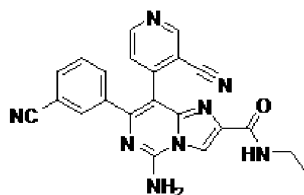
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 26 3-хлорпиридин-4-илбороновой кислотой заменяли пиридин-4-илбороновую кислоту на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{21}H_{17}ClN_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=418,1; найденный 418,2.

Пример 30. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(3-метоксипиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



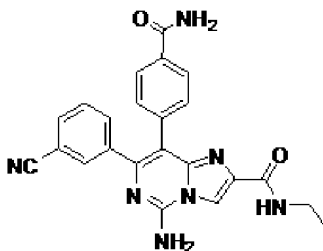
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 26 3-метоксипиридин-4-илбороновой кислотой заменяли пиридин-4-илбороновую кислоту на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{22}H_{20}N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=414,2; найденный 414,2.

Пример 31. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(3-цианопиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 26 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинонитрилом заменяя пиридин-4-илбороновую кислоту на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{22}H_{17}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=409,2; найденный 409,2.

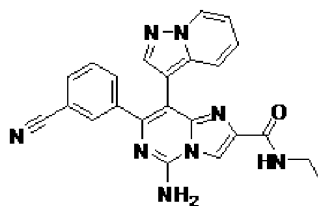
Пример 32. 5-амино-8-(4-карбамоилфенил)-7-(3-цианофенил)-N-этилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 26 (4-карбамоилфенил)бороновой кислотой заменяя пиридин-4-илбороновую кислоту на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{20}N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=426,2; найденный 426,2.

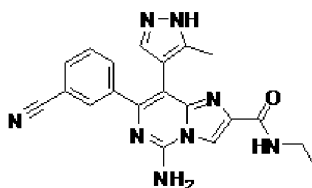
Пример 33. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид





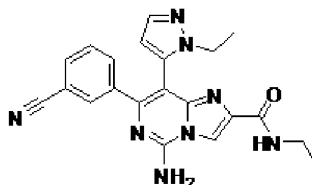
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 26 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридином заменяя пиридин-4-илбороновую кислоту на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{19}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=423,2; найденный 423,2.

Пример 34. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



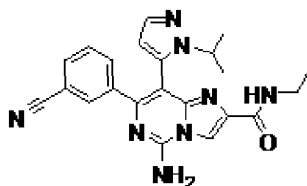
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 26 5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом заменяя пиридин-4-илбороновую кислоту на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{20}H_{19}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=387,2; найденный 387,2.

Пример 35. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



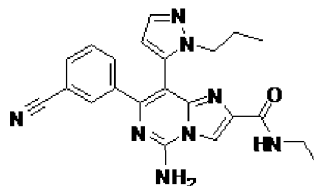
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 26 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом заменяя пиридин-4-илбороновую кислоту на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{21}H_{21}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=401,2; найденный 401,2.

Пример 36. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 26 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом заменяя пиридин-4-илбороновую кислоту на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{22}H_{23}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=415,2; найденный 415,2.

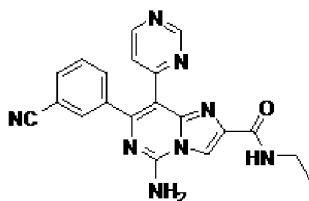
Пример 37. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(1-пропил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 26 1-

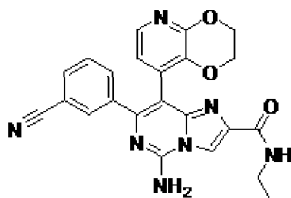
пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом заменяя пиридин-4-илбороновую кислоту на стадии 5. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=415,2; найденный 415,2.

Пример 38. 5-амино-7-(3-цианофенил)-N-этил-8-(пиридин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



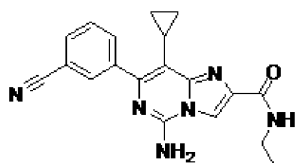
Смесь 5-амино-8-бром-7-(3-цианофенил)-N-этилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (получали в примере 26, стадия 4) (50 мг, 0,13 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (96 мг, 0,260 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (15,0 мг, 0,013 ммоль), хлорида меди(I) (15,4 мг, 0,156 ммоль) и хлорида лития (6,6 мг, 0,156 ммоль) в ТГФ (2 мл) дегазировали и герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=385,2; найденный 385,2.

Пример 39. 5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-6]пиридин-8-ил)-N-этилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид



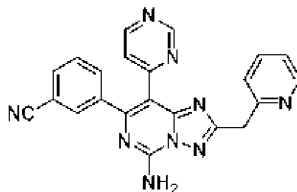
Смесь 5-амино-8-бром-7-(3-цианофенил)-N-этилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (получали в примере 26, стадия 4) (72 мг, 0,19 ммоль), (2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-б]пиридин-8-ил)бороновой кислоты (33,8 мг, 0,19 ммоль), карбоната цезия (122 мг, 0,37 ммоль) и [1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (14,1 мг, 0,019 ммоль) в диоксане (2,0 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 120°C в течение 1 ч при облучении в микроволновом реакторе. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и непосредственно очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=442,2; найденный 442,3.

Пример 40. 5-амино-7-(3-цианофенил)-8-циклопропил-N-этилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид

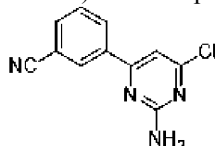


Смесь 5-амино-8-бром-7-(3-цианофенил)-N-этилимидазо[1,2-с]пиримидин-2-карбоксамид (получали в примере 26, стадия 4) (72 мг, 0,19 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (32,1 мг, 0,37 ммоль), карбоната цезия (122 мг, 0,37 ммоль) и [1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (14,1 мг, 0,019 ммоль) в диоксане (2,0 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч при облучении в микроволновом реакторе. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и непосредственно очищали препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=347,2; найденный 347,3.

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



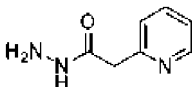
## Стадия 1: 3-(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)бензонитрил



Смесь 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (2,5 г, 15,2 ммоль), (3-цианофенил)бороновой кислоты (2,02 г, 13,7 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (1,06 г, 0,92 ммоль) и карбоната натрия (3,23 г, 30,5 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) и воде (5 мл) дегазировали азотом, затем полученную смесь нагревали и перемешивали при 60°C в течение двух дней.

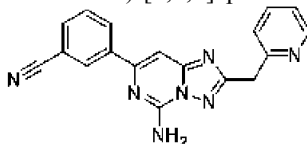
После охлаждения до комнатной температуры (комн. темп.) смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (30 мл ×3). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 8% EtOAc в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 231,0. Найденный: 231,0.

## Стадия 2: 2-(пиридин-2-ил)ацетогидразид



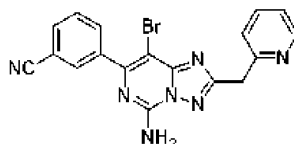
Гидразин (4,15 мл, 132 ммоль) добавляли к этанольному раствору (66 мл) метил-2-(пиридин-2-ил)ацетата (10 г, 66,2 ммоль) при комн. темп. Смесь нагревали и перемешивали при 85°C в течение 4 ч, а затем охлаждали до комн. темп. При стоянии образовывалось белое твердое вещество, которое собирали фильтрацией и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 152,1. Найденный: 152,0.

## Стадия 3: 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 раствору (35 мл) 3-(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)бензонитрила (4,00 г, 17,34 ммоль) при комн. темп. После нагревания и перемешивания при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали. Полученный остаток переносили в N,O-бис(триметилсилил)ацетамид (20 мл) и перемешивали при 120°C в течение 7 ч. Смесь затем охлаждали до комн. темп., вылили на лед и оставили перемешиваться при комн. темп. за 1 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и переносили в 20 мл 1N раствора HCl. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, фильтровали и водный слой нейтрализовали добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Полученное осадок собирали фильтрацией и сушили с получением желаемого продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 328,1; найденный 328,1.

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



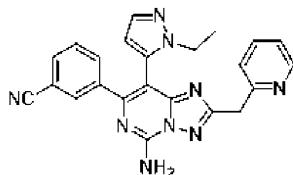
К смеси 3-(5-амино-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (2 г, 6,11 ммоль) в ДМФА (12 мл) при -30°C порциями добавляли NBS (1,09 г, 6,11 ммоль). Реакционную смесь оставили медленно нагреваться до 0°C, получая гомогенный раствор. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, и полученное твердое вещество собирали фильтрацией. Твердое вещество затем очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-10% MeOH в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 406,0; найденный 406,0.

Стадия 5: 3-(5-амино-2-(пиридин-2-илметил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил) бензонитрил Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (284 мг, 0,246 ммоль) добавляли к смеси 4-(трибутилстаннил)пиримидина (1090 мг, 2,95 ммоль), 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (1000 мг, 2,46 ммоль) и хлорида меди(I) (244 мг, 2,46 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл). Реакционную смесь продували N<sub>2</sub> и перемешивали при 80°C в течение 7 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп., концентрировали, разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщенным раствором

$\text{NH}_4\text{OH}$ . Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_9$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 406,2; найденный 406,2.

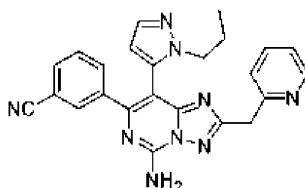
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,95 (с, 1H), 8,83 (д, 7=5,3 Гц, 1H), 8,59 (д, 7=5,1 Гц, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,88 (д, 7=5,1 Гц, 1H), 7,82 (д, 7=7,6 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 4,49 (с, 2H).

Пример 42. 3-(5-амино-8-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



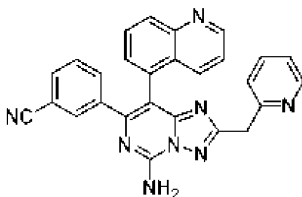
Смесь 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (из примера 41, стадии 4) (50 мг, 0,123 ммоль), 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (54,7 мг, 0,246 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (9,68 мг, 0,012 ммоль) и карбоната натрия (13,0 мг, 0,123 ммоль) в 1,4-диоксане (1119 мкл) и воде (112 мкл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп., концентрировали и очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_9$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 422,2; найденный 422,2.

Пример 43. 3-(5-амино-8-(1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



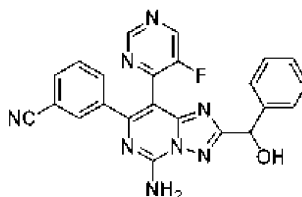
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 42 1-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом заменяя 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_9$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 436,2; найденный 436,2.

Пример 44. 3-(5-амино-2-(пиридин-2-илметил)-8-(хинолин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

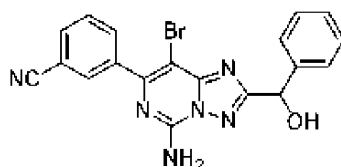


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 42 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолином заменяя 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_8$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 455,2; найденный 455,2.

Пример 45. 3-(5-амино-8-(5-фторпиримидин-4-ил)-2-(гидрокси(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

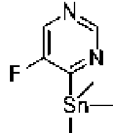


Стадия 1: 3-(5-амино-8-бром-2-(гидрокси(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 1-стадии 4, 2-гидрокси-2-фенилацетогидразидом заменяя 2-(пиридин-2-ил)ацетогидразид на стадии 3. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{19}H_{14}BrN_6O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 421,0; найденный 421,0.

Стадия 2: 5-фтор-4-(триметилстаннил)пиримидин

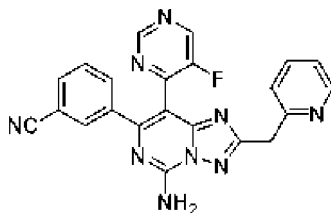


$Pd(Ph_3P)_4$  (43,6 мг, 0,038 ммоль) и 1,1,1,2,2,2-гексаметилдиستانн (124 мг, 0,377 ммоль) последовательно прибавляли к смеси 4-хлор-5-фторпиримидина (50 мг, 0,377 ммоль) в 1,4-диоксана (1886 мкл) в атмосфере азота. Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комн. темп, и фильтровали. Фильтрат использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3: 3-(5-амино-8-(5-фторпиримидин-4-ил)-2-(гидрокси(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

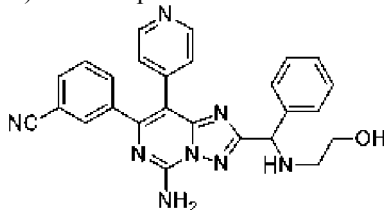
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 5, 5-фтор-4-(триметилстаннил)пиримидином заменяя 4-(трибутилстаннил)пиримидин, и 3-(5-амино-8-бром-2-(гидрокси(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрилом заменяя 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{16}FN_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 439,1; найденный 439,1.

Пример 46. 3-(5-амино-8-(5-фторпиримидин-4-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

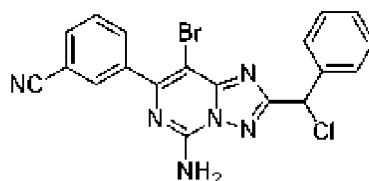


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, 5-фтор-4-(триметилстаннил)пиримидином (из примера 45, стадии 2) заменяя 4-(трибутилстаннил)пиримидин. Конечный материал очищали препаративной ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{22}H_{13}FN_9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 424,1; найденный 424,2.

Пример 47. 3-(5-амино-2-((2-гидроксиэтиламино)(фенил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



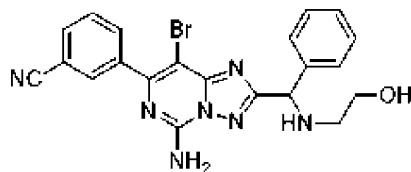
Стадия 1: 3-(5-амино-8-бром-2-(хлор(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Тионилхлорид (87 мкл, 1,19 ммоль) добавляли к 3-(5-амино-8-бром-2-(гидрокси(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрилу (из примера 45, стадии 1) (10 мг, 0,024 ммоль) при

комн. темп. После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{19}H_{13}BrClN_6$  (M+H)<sup>+</sup>: 441,0; найденный 441,0.

Стадия 2: 3-(5-амино-8-бром-2-((2-гидроксиэтиламино)(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

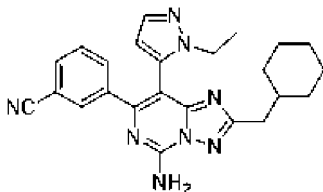


2-аминоэтан-1-ол (4,35 мг, 0,071 ммоль) добавляли к раствору ДМФА (237 мкл) 3-(5-амино-8-бром-2-(хлор(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (10 мг, 0,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение ночи, концентрировали и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{21}H_{19}BrN_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: 464,1; найденный 464,2.

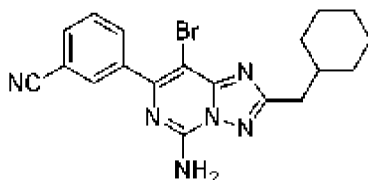
Стадия 3: 3-(5-амино-2-((2-гидроксиэтиламино)(фенил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

Смесь 3-(5-амино-8-бром-2-(((2-гидроксиэтил)амино)(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (10 мг, 0,022 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (6,0 мг, 0,043 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (1,70 мг, 2,15 мкмоль) и карбоната натрия (2,3 мг, 0,022 ммоль) в 1,4-диоксане (196 мкл) и воде (19,6 мкл) нагревали и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., концентрировали, очищали препаративной ЖХ-МС (pH2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{26}H_{23}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: 463,2; найденный 463,2.

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



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

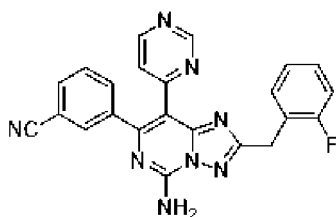


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 1-стадии 4, 2-циклогексилацетогидразидом заменяя 2-(пиридин-2-ил)ацетогидразид на стадии 3. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{19}H_{20}BrNe$  (M+H)<sup>+</sup>: 411,1; найденный 411,1.

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

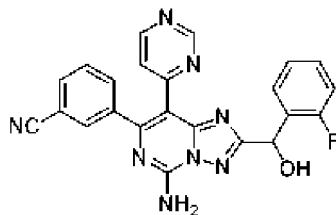
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 42, 3-(5-амино-8-бром-2-(циклогексилметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрилом заменяя 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{24}H_{27}N_8$  (M+H)<sup>+</sup>: 427,2; найденный 427,2.

Пример 49. 3-(5-амино-2-(2-фторбензил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



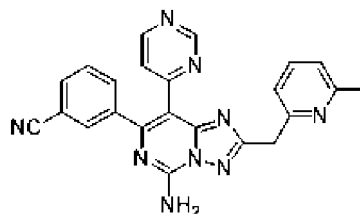
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, 2-(2-фторфенил)ацетогидразидом заменяя 2-(пиридин-2-ил)ацетогидразид на стадии 3. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{16}FN_8$  (M+H)<sup>+</sup>: 423,2; найденный 423,2.

Пример 50. 3-(5-амино-2-((2-фторфенил)(гидрокси)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

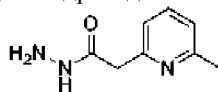


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, 2-(2-фторфенил)-2-гидроксиацетогидразидом заменяя 2-(пиридин-2-ил)ацетогидразид на стадии 3. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{16}FN_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: 439,1; найденный 439,1.

Пример 51. 3-(5-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Стадия 1: 2-(6-метилпиридин-2-ил)ацетогидразид

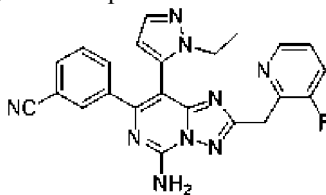


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 2, этил-2-(6-метилпиридин-2-ил)ацетатом заменяя метил-2-(пиридин-2-ил)ацетат. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_8H_{12}N_3O$  (M+H)<sup>+</sup>: 166,1; найденный 166,1.

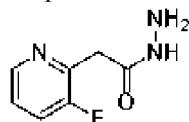
Стадия 2: 3-(5-амино-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, 2-(6-метилпиридин-2-ил)ацетогидразидом заменяя 2-(пиридин-2-ил)ацетогидразид на стадии 3. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{18}N_9$  (M+H)<sup>+</sup>: 420,2; найденный 420,2.

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



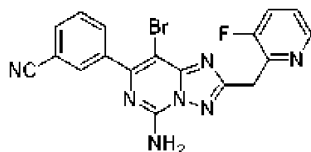
Стадия 1: 2-(3-фторпиридин-2-ил)ацетогидразид



Основание Хюнига (169 мкл, 0,967 ммоль) добавляли к раствору ДМФА (2149 мкл) 2-(3-фторпиридин-2-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,645 ммоль), трет-бутил гидразинкарбоксилата (102 мг, 0,774 ммоль) и ВОР (428 мг, 0,967 ммоль) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 2 ч, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-10% MeOH в ДХМ. Очищенное промежуточное соединение трет-бутил-2-(2-(3-фторпиридин-2-ил)ацетил)гидразинкарбоксилата затем обрабатывали ТФУ (0,5 мл), перемешивали при комн. темп, в течение ночи, концентрировали и разбавляли эфиром. Полученный белый осадок собирали фильтрацией

и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_7H_9FN_3O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 170,1; найденный 170,1.

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

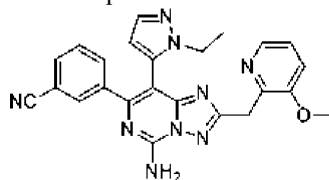


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 1-стадии 4, 2-(3-фторпиридин-2-ил)ацетогидразидом заменяя 2-(пиридин-2-ил)ацетогидразид на стадии 3. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{18}H_{12}BrFN_7$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 424,0; найденный 424,0.

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

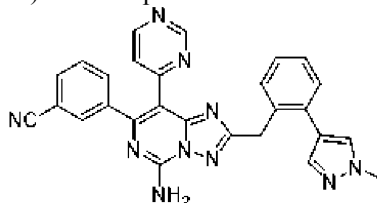
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 42 3-(5-амино-8-бром-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрилом заменяя 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{19}FN_9$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 440,2; найденный 440,2.

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

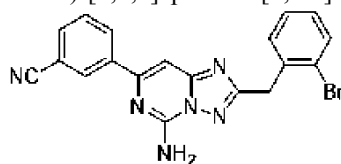


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 52, 2-(3-метоксипиридин-2-ил)уксусной кислотой заменяя 2-(3-фторпиридин-2-ил)уксусную кислоту на стадии 1. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{24}H_{22}N_9O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 452,2; найденный 452,2.

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

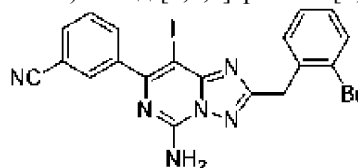


Стадия 1: 3-(5-амино-2-(2-бромбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 1-стадии 3, 2-(2-бромфенил)ацетогидразидом заменяя 2-(пиридин-2-ил)ацетогидразид на стадии 3. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{19}H_{14}BrN_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 405,0; найденный 405,0.

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

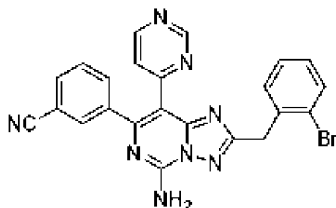


NIS (153 мг, 0,679 ммоль) добавляли к раствору ДМФА (3084 мкл) 3-(5-амино-2-(2-бромбензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (250 мг, 0,617 ммоль) при комн. темп. После перемешивания при 50°C в течение 1 ч, реакционную смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли водой и полученный осадок собирали фильтрацией. Коричневое твердое вещество растворяли в ДХМ и очищали



флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-50% EtOAc в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{19}H_{13}BrN_6$  (M+H)<sup>+</sup>: 531,0; найденный 531,0.

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

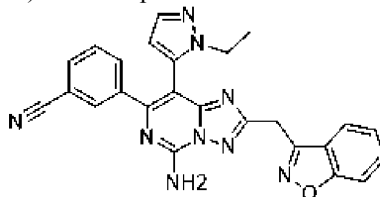


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 5, 3-(5-амино-2-(2-бромбензил)-8-иод-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрилом заменяя 3-(5-амино-8-бром-2-(пиримидин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил. Конечный материал очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-15% MeOH в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{16}BrN_8$  (M+H)<sup>+</sup>: 483,1; найденный 483,1.

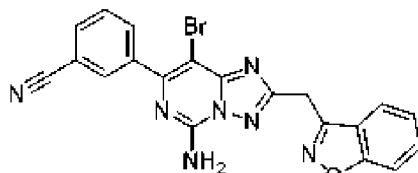
Стадия 4: 3-(5-амино-2-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

Смесь 3-(5-амино-2-(2-бромбензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (10 мг, 0,021 ммоль), (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (5,2 мг, 0,041 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,7 мг, 2,07 мкмоль) и карбоната натрия (2,2 мг, 0,021 ммоль) в 1,4-диоксане (172 мкл) и воде (35 мкл) продували N<sub>2</sub> и перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., концентрировали и очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{27}H_{21}N_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: 485,2; найденный 485,1.

Пример 55. 3-(5-амино-2-(бензо[d]изоксазол-3-илметил)-8-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



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

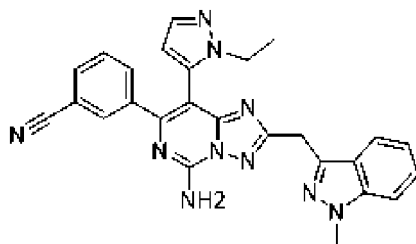


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в примере 41, стадии 1-стадии 4, 2-(бензо[d]изоксазол-3-ил)ацетогидразид вместо 2-(пиримидин-2-ил)ацетогидразида на стадии 3. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{20}H_{13}BrN_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: 446,3. Найденный: 446,1.

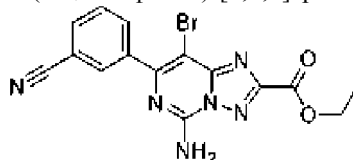
Стадия 2: 3-(5-амино-2-(бензо[d]изоксазол-3-илметил)-8-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

В сосуд загружали 3-(5-амино-2-(бензо[d]изоксазол-3-илметил)-8-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (24 мг, 0,054 ммоль), (1-этил-1H-пиразол-5-ил)бороновую кислоту (17 мг, 0,12 ммоль), XPhos Pd G2 (4,3 мг, 0,0054 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (23 мг, 0,11 ммоль), диоксан (1 мл) и воду (0,2 мл). Реакционную смесь затем нагревали и перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (1 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{25}H_{20}N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: 462,2. Найденный: 462,2.

Пример 56. 3-(5-амино-8-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

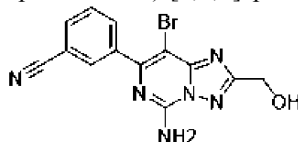


Стадия 1: этил-5-амино-8-бром-7-(3-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-карбоксилат



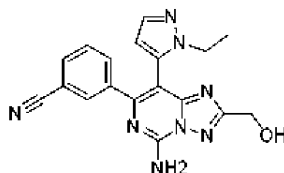
Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в примере 41, стадии 1-стадии 4, этил-2-гидразинил-2-оксоацетата вместо 2-(пиридин-2-ил)ацетогидразида на стадии 3. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{15}H_{12}BrN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 387,2. Найденный: 387,0.

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



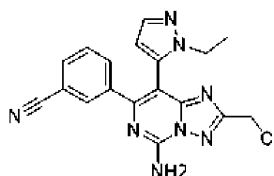
К раствору этил-5-амино-8-бром-7-(3-цианофенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-карбоксилата (77 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор LiBH<sub>4</sub> (0,2 мл, 2,0 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 10 мин, затем гасили добавлением воды (1 мл) и насыщенного раствора сегнетовой соли (5 мл). После перемешивания в течение еще 2 ч органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

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



К неочищенному 3-(5-амино-8-бром-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрилу из предыдущей стадии добавляли (1-этил-1H-пиразол-5-ил)бороновую кислоту (47 мг, 0,34 ммоль), XPhos Pd G2 (13 мг, 0,017 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (71 мг, 0,34 ммоль), диоксан (3 мл) и воду (0,6 мл). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 90°C в течение 1 ч, охлаждают до комн. темп., добавляли насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (3 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0-70% EtOAc в дихлорметане) с получением желаемого продукта (40 мг, 55%). ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{18}H_{17}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: 361,1. Найденный: 361,1.

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

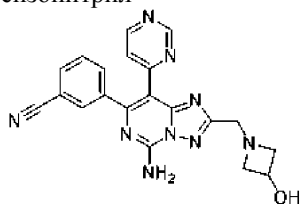


3-(5-амино-8-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (40 мг, 0,11 ммоль) растворяли в MeCN (2 мл). SOCl<sub>2</sub> (0,02 мл, 0,27 ммоль) по каплям добавляли к данному раствору при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 30 мин, гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, и экстрагировали EtOAc (5×5 мл) объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

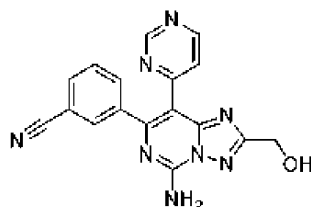
Стадия 5: 3-(5-амино-8-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-((1-метил-1Н-индазол-3-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

В сосуд загружали 3-(5-амино-2-(хлорметил)-8-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (16 мг, 0,042 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол (32 мг, 0,12 ммоль), XPhos Pd G2 (3,3 мг, 0,0042 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41 мг, 0,13 ммоль) и диоксан (1 мл). Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 90°C в течение 1 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc (5 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли (2 мг, 10%). ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 475,2. Найденный: 475,1.

Пример 57. 3-(5-амино-2-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

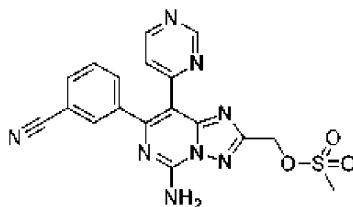


Стадия 1: 3-(5-амино-2-(гидроксиметил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 5, 3-(5-амино-8-бром-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрилом (пример 56, стадия 2) заменяя 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 345,1; найденный 345,1.

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

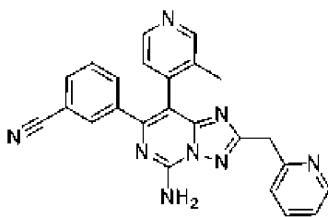


Метансульфонилхлорид (11,3 мкл, 0,145 ммоль) добавляли к смеси 3-(5-амино-2-(гидроксиметил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (50 мг, 0,145 ммоль) и пиридина (23,5 мкл, 0,290 ммоль) в ДХМ(4,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 30 мин, гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 423,1; найденный 423,1.

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

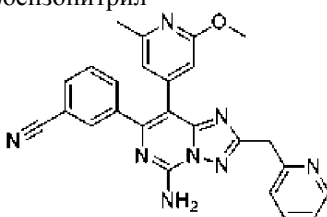
Смесь (5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метилметансульфоната (10,0 мг, 0,024 ммоль), азетидин-3-ола гидрохлорида (3,9 мг, 0,036 ммоль) и DIPEA (8,3 мкл, 0,047 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при 90°C до завершения реакции. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп, и непосредственно очищали препаративной ЖХ-МС (рН 10, ацетонитрил/вода с NH<sub>4</sub>OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 400,2; найденный 400,2.

Пример 58. 3-(5-амино-8-(3-метилпиридин-4-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



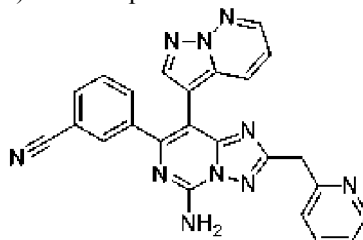
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в примере 42, используя 3-метилпиридин-4-илбороновую кислоту вместо 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{24}H_{19}N_8$  (M+H)<sup>+</sup>: 419,2. Найденный: 419,3.

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



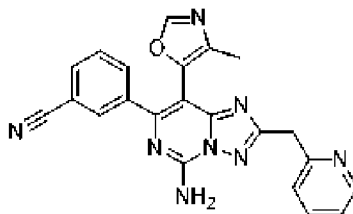
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в примере 42, используя 2-метокси-6-метилпиридин-4-илбороновую кислоту вместо 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{25}H_{21}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: 449,2; Найденный 449,3.

Пример 60. 3-(5-амино-8-(пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

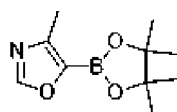


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в примере 42, используя 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-b]пиридазин вместо 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{24}H_{17}N_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: 445,2. Найденный: 445,3.

Пример 61. 3-(5-амино-8-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Стадия 1: 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол



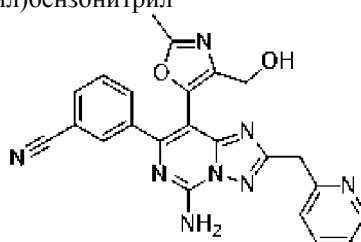
К смеси димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (20 мг, 0,030 ммоль) в пентане (2 мл) в атмосфере  $N_2$  добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,22 мл, 1,5 ммоль) при комн. темп. После перемешивания в течение добавляли 15 мин 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил, и полученную смесь перемешивали еще 15 мин до того, как добавили раствор 3-метилоксазола (83 мг, 1,0 ммоль) в  $Et_2O$  (2 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при комн. темп, в течение 2 ч, и концентрировали с полу-

чением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{10}H_{17}BNO_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=210,1$ ; найденный 210,1.

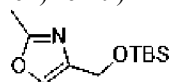
Стадия 2: 3-(5-амино-8-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в примере 42, используя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол вместо 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{22}H_{17}N_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 409,1. Найденный: 409,2.

Пример 62. 3-(5-амино-8-(4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

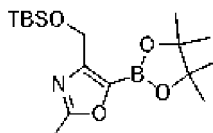


Стадия 1: 4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-метилоксазол



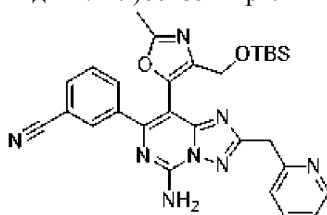
К раствору (2-метилоксазол-4-ил)метанола (1,0 г, 8,84 ммоль) и имидазола (0,90 г, 13,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TBSCl (1,5 г, 9,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 2 ч и концентрировали. Полученный остаток затем разбавляли Et<sub>2</sub>O (20 мл), промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{11}H_{22}NO_2Si$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=228,1$ , найденный: 228,1.

Стадия 2: 4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в примере 61, стадии 1, используя 4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-метилоксазол вместо 3-метилоксазола. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{17}H_{33}BNO_4Si$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 354,2. Найденный: 354,2.

Стадия 3: 3-(5-амино-8-(4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

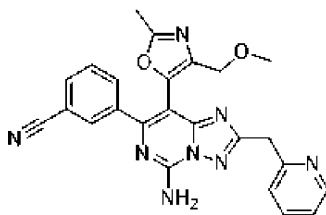


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в примере 42, используя 4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол вместо 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола. Неочищенный материал с данной стадии использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{29}H_{33}N_8O_2Si$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 553,2. найденный: 553,2.

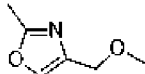
Стадия 4: 3-(5-амино-8-(4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

Неочищенный материал с предыдущей стадии обрабатывали ТФУ (0,5 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{19}N_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 439,2; Найденный: 439,3.

Пример 63. 3-(5-амино-8-(4-(метоксиметил)-2-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

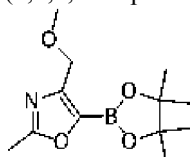


Стадия 1: 4-(метоксиметил)-2-метилоксазол



К раствору (2-метилоксазол-4-ил)метанола (113 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaN (48 мг, 60 мас.%, 1,2 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение добавляли иодметан (170 мг, 1,2 ммоль) в течение 0,5 ч. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 2 ч, разбавляли Et<sub>2</sub>O (20 мл), промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=128,1, найденный: 128,1.

Стадия 2: 4-(Метоксиметил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол

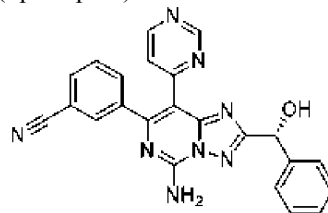
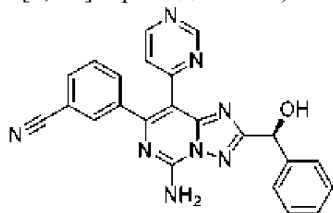


Данное соединение получали, используя методики, аналогичными описанным в примере 61, стадии 1, используя 4-(метоксиметил)-2-метилоксазол вместо 3-метилоксазола. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>BNO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 254,2; найденный: 254,2.

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

Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в примере 42, используя 4-(метоксиметил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол вместо 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирозола. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 453,2. Найденный: 453,2.

Примеры 64-65. (S)-3-(5-амино-2-(гидрокси(фенил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (пример 64) и (R)-3-(5-амино-2-(гидрокси(фенил)метил)-8-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (пример 65)



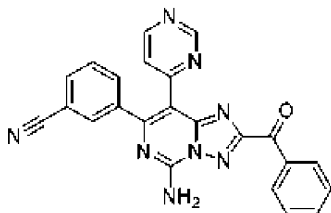
Данные соединения получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, 2-гидрокси-2-фенилацетогидразидом (Alfa Aesar-L11653) заменяя 2-(пиридин-2-ил)ацетогидразид на стадии 3. Два энантиомера сначала разделяли хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Phenomenex Lux Cellulose-4 (21,2×250 мм, размер частиц 5 мкм), элюируя изократической подвижной фазой 45% EtOH в гексане со скоростью потока 20 мл/мин. Значения времени удерживания пика 1 (пример 64) и пика 2 (пример 65) составляли 9,47 мин и 14,42 мин, соответственно. После разделения энантиомеры индивидуально очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемых продуктов в виде соли ТФУ. Для обоих соединений ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=421,2; найденный 421,3.

Альтернативно, пример 64 может быть получен, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, метил-(S)-(+)-манделатом (Sigma-Aldrich-251542) заменяя метил-2-(пиридин-2-ил)ацетат на стадии 2. Неочищенный материал очищали препаративной ЖХМС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=421,2; найденный 421,3.

Пример 65 может быть получен, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, метил-(R)-(-)-манделатом (Sigma-Aldrich-251550) заменяя метил-2-(пиридин-2-ил)ацетат на стадии 2. Неочищенный материал очищали препаративной ЖХМС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого

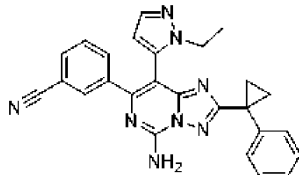
мого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{17}N_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=421,2$ ; найденный 421,3.

Пример 66. 3-(5-амино-2-бензоил-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

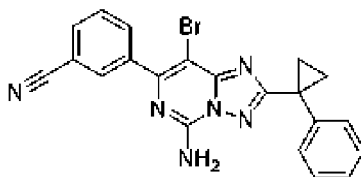


К раствору 3-(5-амино-2-(гидрокси(фенил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (из примера 64) (370 мг, 0,87 ммоль) в ацетонитриле (7,2 мл) и ДМФА (1,4 мл) добавляли трифдат тетраацетонитрилмеди(I) (65 мг, 0,17 ммоль), 4,4'-диметокси-2,2'-бипиридин (38 мг, 0,17 ммоль), 9-азабицикло[3.3.1]нонан N-оксил (5,8 мг, 0,04 ммоль) и 1-метил-1H-имидазол (28 мкл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин на открытом воздухе при комн. темп., а затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{15}N_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=419,1$ ; найденный 419,3.

Пример 67. 3-(5-амино-8-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-(1-фенилциклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



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

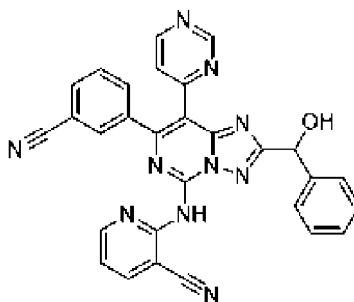


К раствору 3-(5-амино-2-(1-фенилциклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 1-стадии 4, 1-фенилциклопропан-1-карбогидразидом заменяя 2-(пиримидин-2-ил)ацетогидразид на стадии 3) (380 мг, 1,1 ммоль) в ДМФА (2,1 мл), медленно добавляли NBS (190 мг, 1,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали при комн. темп, в течение 30 мин до того, как добавляли воду (10 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{21}H_{16}BrN_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=431,0$ ; найденный 431,2.

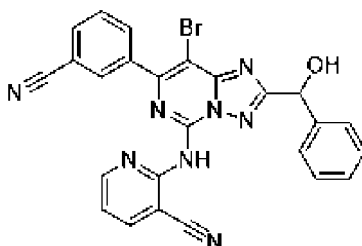
Стадия 2: 3-(5-амино-8-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-(1-фенилциклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

Смесь 3-(5-амино-8-бром-2-(1-фенилциклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (20 мг, 0,046 ммоль), 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (10 мг, 0,046 ммоль), XPhos Pd G2 (7,0 мг, 9,3 мкмоль) и  $Na_2CO_3$  (20 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (0,50 мл) и воде (0,05 мл) промывали азотом и герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метанолом и очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{26}H_{23}N_8$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=447,2$ ; найденный 447,3.

Пример 68. 2-((7-(3-цианофенил)-2-(гидрокси(фенил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)амино)никотинитрил



Стадия 1: 2-((8-бром-7-(3-цианофенил)-2-(гидрокси(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)амино)никотинитрил

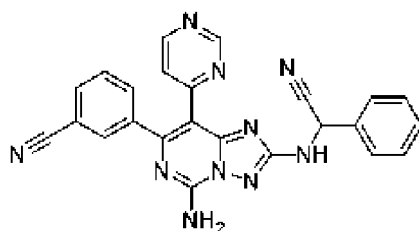


К раствору 3-(5-амино-8-бром-2-(гидрокси(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (из примера 45, стадии 1) (50 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (0,60 мл) медленно прибавляли гидрид натрия (7,1 мг, 0,18 ммоль, 60 мас.%) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин до того, как добавляли 2-фторникотинитрил (23 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч, гасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5×5 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Полученный материал очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 0-20% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=523,0; найденный 523,0.

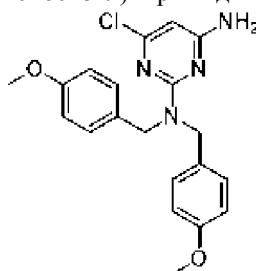
Стадия 2: 2-((7-(3-цианофенил)-2-(гидрокси(фенил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)амино)никотинитрил.

Смесь 2-((8-бром-7-(3-цианофенил)-2-(гидрокси(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)амино)никотинитрила (25 мг, 0,05 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (17 мл, 0,05 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (5,6 мг, 4,9 ммоль), иодида меди (I) (1,9 мг, 9,8 ммоль) и фторида цезия (15 мг, 0,10 ммоль) в диоксане (0,50 мл) нагревали и перемешивали при 140°C в течение 60 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., фильтровали через слой целита (промывали ДХМ) и концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>29</sub>H<sub>19</sub>N<sub>10</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=523,2; найденный 523,2.

Пример 69. 3-(5-амино-2-((циано(фенил)метил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[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

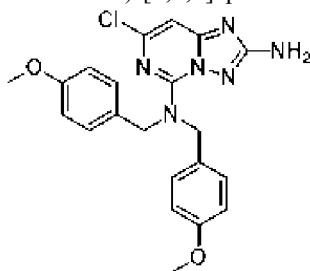


К раствору 2,6-дихлорпиримидин-4-амина (5,0 г, 31 ммоль) в 2-пропаноле (31 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (6,4 мл, 37 ммоль) и бис(4-метоксибензил)амин (7,9 г, 31 ммоль). Полученный



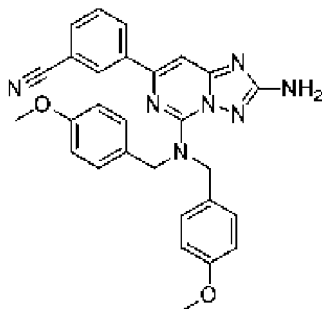
раствор перемешивали при 100°C в течение 16 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{20}H_{22}ClN_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=385,1; найденное 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



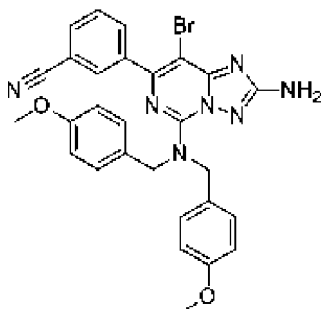
О-Этилкарбонизотиоцианатидат (3,1 мл, 26 ммоль) добавляли к 1,4-диоксановому раствору (5,0 мл) 6-хлор-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-бис(4-метоксибензил)пиримидин-2,4-диамина (1,0 г, 2,6 ммоль) при комн. темп. Реакционную смесь затем перемешивали при 90°C в течение ночи, охлаждали до комн. темп. и концентрировали. Полученный материал растворяли в метаноле (12 мл) и этаноле (12 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,91 мл, 5,2 ммоль) с последующим добавлением гидроксиламина гидрохлорида (0,54 г, 7,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп. и концентрировали. Полученный материал перенесли в EtOAc, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал затем очищали хроматографией на силикагеле, элюируя от 0 до 50% EtOAc в гексане, с получением продукта. ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{21}H_{22}ClN_6O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 425,1; найденное 425,2.

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



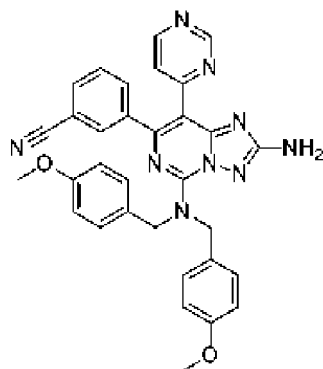
Хлор(2-дидиклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (330 мг, 0,42 ммоль) добавляли к смеси (3-цианофенил)бороновой кислоты (460 мг, 3,2 ммоль), 7-хлор-N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-бис(4-метоксибензил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2,5-диамина (890 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. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. Темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя от 0 до 50% EtOAc в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{28}H_{26}N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 492,2; найденное 492,2.

Стадия 4: 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)бензонитрил (330 мг, 0,66 ммоль) в ДМФА (1,4 мл) медленно прибавляли NBS (120 мг, 0,66 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин до того, как добавляли воду (10 мл) Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{28}H_{25}BrN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=570,1; найденный 570,2.

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

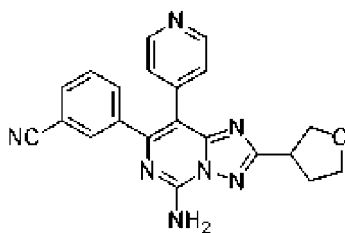


Смесь 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (350 мг, 0,61 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (210 мл, 0,67 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (70 мг, 0,060 ммоль), иодида меди(I) (23 мг, 0,12 ммоль) и фторида цезия (180 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (4,7 мл) нагревали и перемешивали при 140°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., фильтровали через слой целита (промывали ДХМ) и концентрировали. Полученный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-20% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=570,2; найденный 570,3.

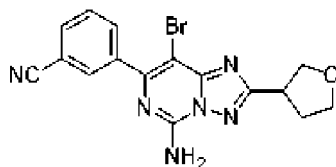
Стадия 6: 3-(5-амино-2-((циано(фенил)метил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

Смесь 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (20 мг, 0,04 ммоль) и бензальдегида (7,2 μл, 0,070 ммоль) в ДХМ (0,20 мл) и метаноле (0,20 мл) нагревали и перемешивали при 100°C в течение 5 мин. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп, и добавляли триметилсилилцианид (19 мл, 0,14 ммоль). После перемешивания при 100°C в течение 30 мин реакционную смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Затем к полученному остатку добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп, и концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=445,2; найденный 445,2.

Пример 70. 3-(5-амино-8-(пиридин-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



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



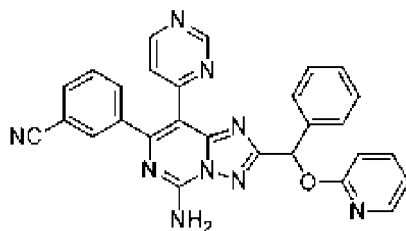
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 1-стадии 4, тетрагидрофуран-3-карбогидразидом заменяя 2-(пиримидин-2-ил)ацетогидразид на стадии 3. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 385,0; найденный 385,0.

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

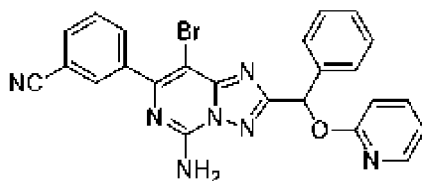
Смесь 3-(5-амино-8-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (15 мг, 0,039 ммоль), пиримидин-4-илбороновой кислоты (10 мг, 0,078 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (3,1 мг, 3,89 мкмоль) и карбоната натрия (12,4 мг, 0,117 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,2 мл) продували N<sub>2</sub> и перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп.,

концентрировали и очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=384,1; найденный 384,1.

Пример 71. 3-(5-амино-2-(фенил(пиридин-2-илокси)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



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

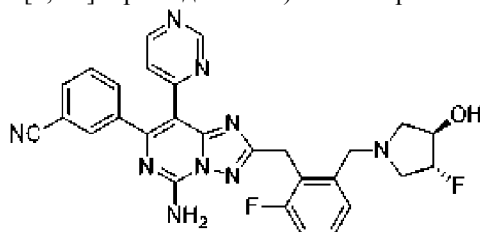


К раствору 3-(5-амино-8-бром-2-(гидрокси(фенил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (из примера 45, стадии 1) (110 мг, 0,261 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли тионилхлорид (0,057 мл, 0,783 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ДМФА (1 мл), и прибавляли карбонат калия (108 мг, 0,783 ммоль) и пиридин-2-ол (49,7 мг, 0,522 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 90°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., гасили водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% EtOAc в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 498,1. Найденный: 498,1.

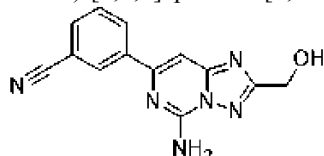
Стадия 2: 3-(5-амино-2-(фенил(пиридин-2-илокси)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

К смеси 3-(5-амино-8-бром-2-(фенил(пиридин-2-илокси)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (15 мг, 0,030 ммоль), 4-(трибутилстаннил)пиримидина (22,2 мг, 0,060 ммоль) и хлорида лития (5,1 мг, 0,120 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мкл) добавляли дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (2,1 мг, 3,01 мкмоль) и хлорид меди (I) (11,9 мг, 0,120 ммоль). Полученную смесь продували N<sub>2</sub> и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., концентрировали и очищали препаративной ЖХ-МС (pH=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=498,2; найденный 498,1.

Пример 72. 3-(5-амино-2-(2-фтор-6-((3R,4R)-3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



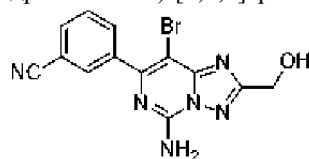
Стадия 1: 3-(5-амино-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



2-гидроксиацетогидразид (2,34 г, 26,01 ммоль) добавляли к этанольному раствору (35 мл) 3-(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)бензонитрила (4,00 г, 17,34 ммоль) (пример 41, стадия 1) при комн. темп. После нагревания и перемешивания при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали. Полученный остаток переносили в N,O-бис(триметилсилил)ацетамид (20 мл) и перемешивали при 120°C в течение 7 ч. Смесь затем охлаждали до комн. темп., вылили на лед и оставили перемешиваться при комн. темп. за 1 ч. Полученное твердое

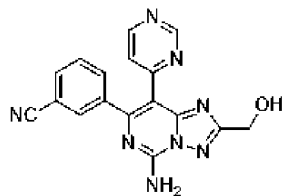
вещество собирали фильтрацией и переносили в 20 мл 1N раствора HCl. Полученную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 1 ч, фильтровали и водный слой нейтрализовали добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Полученное осадок собирали фильтрацией и сушили с получением желаемого продукта в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 267,1; найденный 267,1.

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



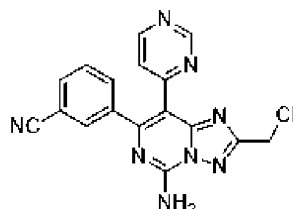
К смеси 3-(5-амино-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (1,0 г, 3,76 ммоль) в ДМФА (12 мл) при -30°C порциями добавляли NBS (0,67 г, 3,76 ммоль). Реакционную смесь оставили медленно нагреваться до 0°C, получая гомогенный раствор. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, и желаемый продукт собирали фильтрацией и сушили. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 345,0; найденный 345,0.

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



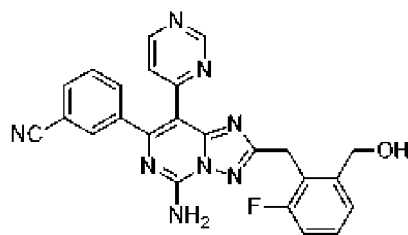
Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,067 г, 0,058 ммоль) добавляли к смеси 4-(трибутилстаннил)пиримидина (0,321 г, 0,869 ммоль), 3-(5-амино-8-бром-2-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (0,20 г, 0,579 ммоль), CsF (0,176 г, 1,159 ммоль) и иодида меди(I) (0,022 г, 0,116 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл). Реакционную смесь продували N<sub>2</sub> и перемешивали при 80°C в течение 7 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп., концентрировали и очищали флэш-хроматографией на колонке, элюируя от 0 до 10% метанола в ДХМ, с получением продукта. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 345,1; найденное 345,1.

Стадия 4: 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 комн. темп. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 5 ч, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя от 0 до 5% метанола в ДХМ, с получением продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 363,1; найденный 363,1.

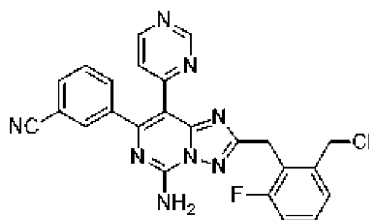
Стадия 5: 3-(5-амино-2-(2-фтор-6-(гидроксиметил)бензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Смесь 3-(5-амино-2-(хлорметил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (0,2 г, 0,55 ммоль), (2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил)бороновой кислоты (0,141 г, 0,827 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (0,551 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,117 г, 1,10 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (3,0 мл) перемешива-

ли при 110°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп, и разбавляли водой (20 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением продукта ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{24}H_{18}FN_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: 453,2; найденный 453,2.

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

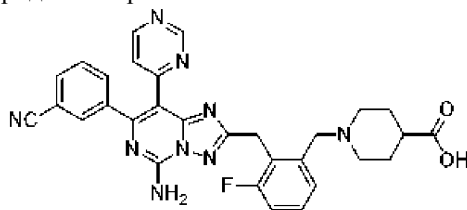


К смеси 3-(5-амино-2-(2-фтор-6-(гидроксиметил)бензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (0,2 г, 0,290 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,212 мл, 2,90 ммоль) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп, в течение 5 ч, концентрировали и очищали флэш-хроматографией, элюируя от 0 до 5% метанола в ДХМ, с получением продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{24}H_{17}ClFN_8$  (M+H)<sup>+</sup>: 471,1; найденный 471,1.

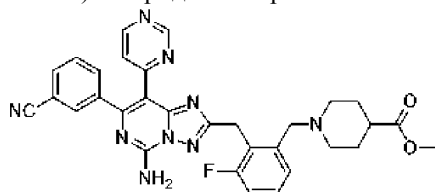
Стадия 7: 3-(5-амино-2-(2-фтор-6-((3R,4R)-3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)бензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

Смесь 3-(5-амино-2-(2-(хлорметил)-6-фторбензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (10 мг, 0,021 ммоль), (3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ола гидрохлорида (4,51 мг, 0,032 ммоль) и  $CS_2CO_3$  (20,7 мг, 0,064 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 10 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., разбавляли метанолом (4 мл) и очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{28}H_{24}F_2N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: 540,2; найденный 540,2.

Пример 73. 1-(2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Стадия 1: метил-1-(2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоксилат

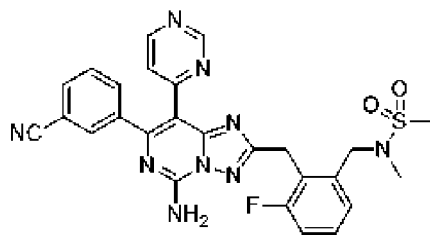


Данное соединение получали, используя аналогичные методики, с той же загрузкой, как описано для примера 72, метил-пиперидин-4-карбоксилатом заменяя (3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ол гидрохлорид на стадии 7. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{31}H_{29}FN_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 578,2; найденный 578,2.

Стадия 2: 1-(2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

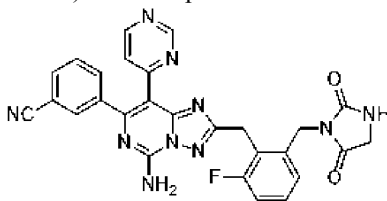
Продукт с предыдущей стадии обрабатывали LiOH (2,5 мг, 0,106 ммоль) в воде (2,0 мл) и перемешивали при комн. темп, в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли метанолом (5 мл) и очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{30}H_{27}FN_9O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 564,2; найденный 564,2.

Пример 74. N-(2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метил)-3-фторбензил)-N-метилметансульфонамид



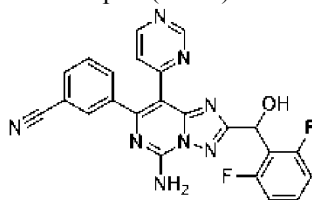
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 72, N-метилметансульфонамид заменяя (3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ола гидрохлоридом на стадии 7. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{26}H_{23}FN_9O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: 544,2; найденный 544,2.

Пример 75. 3-(5-амино-2-((2,5-диоксиимидазолидин-1-ил)метил)-6-фторбензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

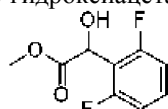


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 72, гидантоином заменяя (3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ол гидрохлорид на стадии 7. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{27}H_{20}FN_{10}O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 535,2; найденный 535,2.

Пример 76. 3-(5-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (пик 1)



Стадия 1: метил-2-(2,6-дифторфенил)-2-гидроксиацетат

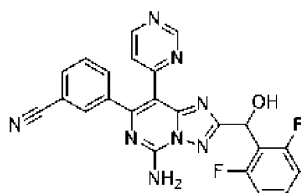


Концентрированную серную кислоту (1,42 мл, 27 ммоль) добавляли к метанольному раствору (45 мл) 2,6-дифторминдалево́й кислоты (5 г, 27 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комн. темп, в течение 4 ч до концентрирования. К полученной взвеси добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{11}H_{12}F_2NO_3$  (M+H+MeCN)<sup>+</sup>: m/z=244,1; найденный 244,2.

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

Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, метил-2-(2,6-дифторфенил)-2-гидроксиацетатом заменяя метил-2-(пиримидин-2-ил)ацетат на стадии 2. Два энантиомера были разделены с помощью хиральной СФК с использованием колонки Phenomenex Lux Cellulose-1 (21,2×250 мм, размер частиц 5 мкм), элюируя изократической подвижной фазой 25% MeOH в CO<sub>2</sub> со скоростью потока 80 мл/мин. Пик 1 выделяли и дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{15}F_2N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=457,1; найденный 457,1. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,94 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,81 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,3, 1,4 Гц, 1H), 7,81 (дт, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,55 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (тт, J=8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,09 (т, J=8,3 Гц, 2H), 6,27 (с, 1H).

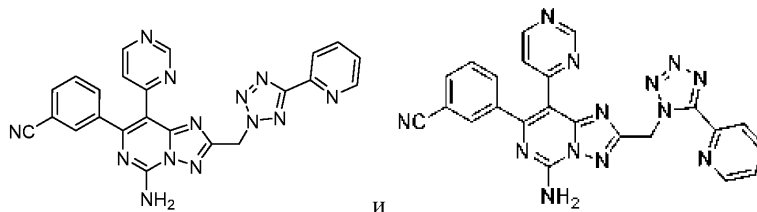
Пример 77. 3-(5-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (пик 2)



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 76. Два энантиомера были разделены с помощью хиральной СФХ с использованием колонки Phenomenex Lux Cellulose-1 (21,2×250 мм, размер частиц 5 мкм), элюируя изократической подвижной фазой 25% MeOH в CO<sub>2</sub> со скоростью потока 80 мл/мин. Пик 2 выделяли и дополнительно очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (рН=2, MeCN/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=457,1; найденный 457,1.

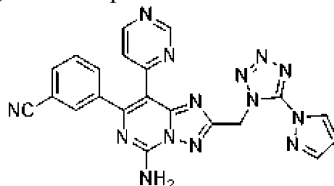
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,94 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,81 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,3, 1,4 Гц, 1H), 7,81 (дт, J=7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,55 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (тт, J=8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,09 (т, J=8,3 Гц, 2H), 6,27 (с, 1H).

Примеры 78А-78В. 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)бензонитрил (пример 78А) и 3-(5-амино-2-((5-(пиридин-2-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (пример 78В)



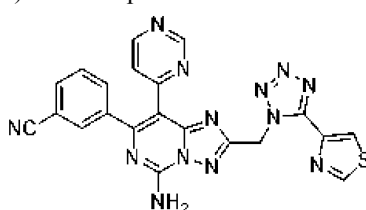
Смесь 3-(5-амино-2-(хлорметил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (10 мг, 0,028 ммоль) (из примера 72, стадии 4), 2-(1Н-тетразол-5-ил)пиридина (8,1 мг, 0,055 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,7 мг, 0,064 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 100°С в течение 10 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., разбавляли метанолом (4 мл) и очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением смеси продуктов (соотношение 1,5:1 соединение примера 78А: соединение примера 78В) в виде ТФУ солей. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>13</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 474,2; найденный 474,2. Пример 78А: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,99 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,85 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,80-8,71 (м, 1H), 8,71-8,39 (б, 2H), 8,18 (д, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 8,04 (т, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,80-7,76 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,53 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,39 (с, 2H).

Пример 79. 3-(2-((5-(1Н-пиразол-1-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-5-амино-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



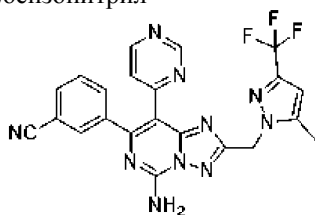
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 78, 5-(1Н-пиразол-1-ил)-1Н-тетразолом заменяя 2-(1Н-тетразол-5-ил)пиридин. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>14</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 463,2; найденный: 463,2.

Пример 80. 3-(5-амино-8-(пиримидин-4-ил)-2-((5-(тиазол-4-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



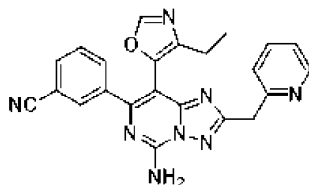
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 78, 4-(1Н-тетразол-5-ил)тиазолом заменяя 2-(1Н-тетразол-5-ил)пиридин. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>13</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 480,1; найденный 480,1.

Пример 81. 3-(5-амино-2-((5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



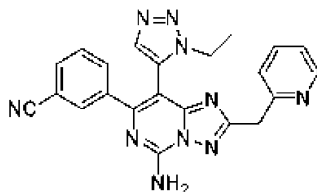
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 78, 5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразолом заменяя 2-(1H-тетразол-5-ил)пиридин. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{22}H_{16}F_3N_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: 477,2; найденный 477,1.

Пример 82. 3-(5-амино-8-(4-этилоксазол-5-ил)-2-(пиримидин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



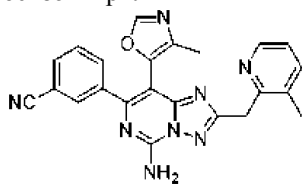
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 42, 4-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазолом заменяя 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{19}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: 423,2; найденный 423,2.

Пример 83. 3-(5-амино-8-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-(пиримидин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

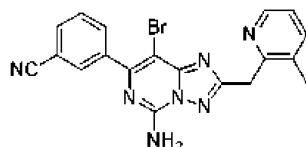


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 5, 1-этил-5-(триметилстаннил)-1H-1,2,3-триазолом заменяя 4-(трибутилстаннил)пиримидин. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{22}H_{19}N_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: 423,2. найденный: 423,2.

Пример 84. 3-(5-амино-8-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(3-метилпиримидин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



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



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 3-стадии 4, 2-(3-метилпиримидин-2-ил)ацетогидразидом заменяя 2-(пиримидин-2-ил)ацетогидразид на стадии 3. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{19}H_{15}BrN_7$  (M+H)<sup>+</sup>: 420,1; найденный 420,1.

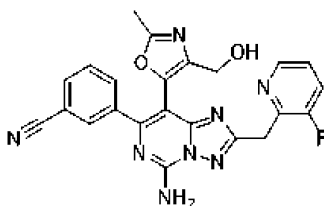
Стадия 2: 3-(5-амино-8-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(3-метилпиримидин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 61, стадия 2, с 3-(5-амино-8-бром-2-((3-метилпиримидин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрилом, заменяя 3-(5-амино-8-бром-2-(пиримидин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-



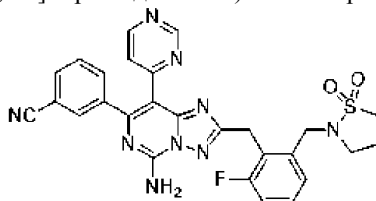
7-ил)бензонитрилом. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{19}N_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: 423,2; найденный 423,2.

Пример 85. 3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-8-(4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



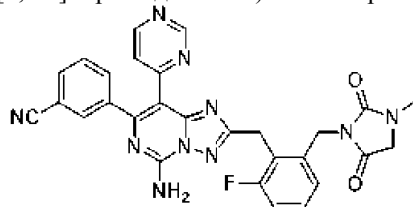
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 62, стадии 3-стадии 4, 3-(5-амино-8-бром-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил заменяя 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил на стадии 3. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{18}FN_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 457,2; найденный 457,2.

Пример 86. 3-(5-амино-2-(2-((1,1-диоксиизогиазолидин-2-ил)метил)-6-фторбензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



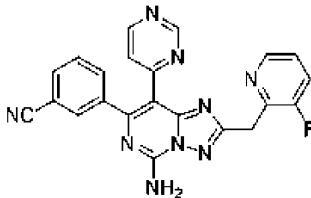
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 72, 1,2-тиазолидин-1,1-диоксидом заменяя (3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ол гидрохлорид на стадии 7. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{27}H_{23}FN_9O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: 556,2; найденный 556,2.

Пример 87. 3-(5-амино-2-(2-фтор-6-((3-метил-2,5-диоксиимидазолидин-1-ил)метил)бензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



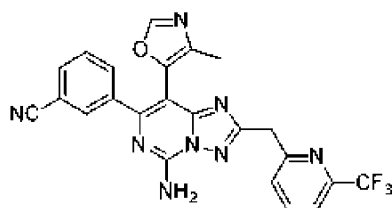
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 72, 1-метилимидазолидин-2,4-дионом заменяя (3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ол гидрохлорид на стадии 7. Продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{28}H_{22}FN_{10}O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 549,2; найденный 549,2.

Пример 88. 3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

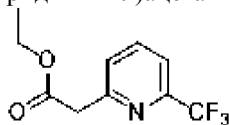


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 5, 3-(5-амино-8-бром-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрилом (пример 52, стадия 2) заменяя 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{22}H_{15}FN_9$  (M+H)<sup>+</sup>: 424,1; найденный 424,1.

Пример 89. 3-(5-амино-8-(4-метилоксазол-5-ил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

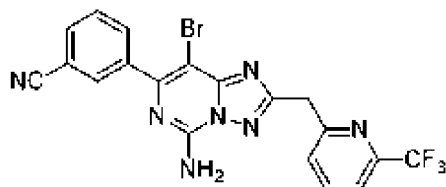


Стадия 1: этил-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)ацетат



ТГФ раствор (10,3 мл) 2-метил-6-(трифторметил)пиридина (500 мг, 3,10 ммоль) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  с последующим прибавлением по каплям *n*-бутиллития (1,49 мл, 3,72 ммоль). Через 10 мин одной порцией добавляли диэтилкарбонат (0,564 мл, 4,65 ммоль). Смеси давали возможность перемешиваться при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Затем смесь разбавляли водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-50%  $\text{EtOAc}$  в смеси гексанов, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2$   $(\text{M}+\text{H})^+$ : 234,1. Найденный: 234,1.

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

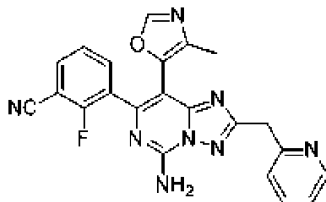


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 1-стадии 4, этил-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)ацетатом заменяя метил-2-(пиридин-2-ил)ацетат на стадии 2. ЖХ-МС, рассчитанный для  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_7$   $(\text{M}+\text{H})^+$ : 474,0; найденный 474,0.

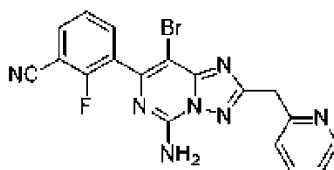
Стадия 3: 3-(5-амино-8-(4-метилоксазол-5-ил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 42, с 3-(5-амино-8-бром-2-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрилом, заменяя 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил, и 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол (пример 61, стадия 1), заменяя 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$   $(\text{M}+\text{H})^+$ : 477,1; найденный 477,2.

Пример 90. 3-(5-амино-8-(4-метилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрил



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



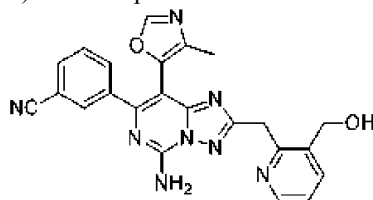
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 1-стадии 4, (3-циано-2-фторфенил)бороновой кислотой заменяя (3-цианофенил)бороновую кислоту на стадии 1. ЖХ-МС, рассчитанный для  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrFN}_7$   $(\text{M}+\text{H})^+$ : 424,0; найденный 424,0.

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

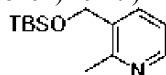
с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрил.

Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 42 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)-2-фторбензонитрилом заменяя 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил, и 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазолом (пример 61, стадия 1) заменяя 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{22}H_{16}FN_8O$  (M+H)<sup>+</sup>: 427,1; найденный 427,2.

Пример 91. 3-(5-амино-2-((3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)-8-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

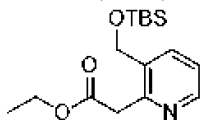


Стадия 1: 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридин



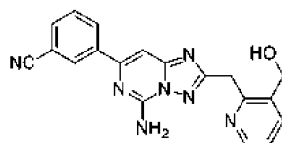
TBS-Cl (918 мг, 6,09 ммоль) добавляли к раствору  $CH_2Cl_2$  (20 мл) (2-метилпиридин-3-ил)метанола (750 мг, 6,09 ммоль) и имидазола (415 мг, 6,09 ммоль) при комн. темп. После перемешивания в течение 30 мин смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои сушили над  $MgSO_4$ , отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-50% EtOAc в смеси гексанов, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{13}H_{24}NOSi$  (M+H)<sup>+</sup>: 238,2. Найденный: 238,2.

Стадия 2: этил-2-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-ил)ацетат



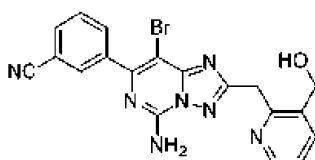
Раствор ТГФ (7,0 мл) 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-метилпиридина (500 мг, 2,106 ммоль) охлаждали до  $-78^\circ C$  с последующим прибавлением н-бутиллития (1095 мкл, 2,74 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при  $-78^\circ C$  одной порцией добавляли диэтилкарбонат (765 мкл, 6,32 ммоль). Затем смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли водным раствором  $NH_4Cl$  и экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои сушили над  $MgSO_4$ , отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-50% EtOAc в смеси гексанов, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{16}H_{28}NO_3Si$  (M+H)<sup>+</sup>: 310,2. Найденный: 310,2.

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



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 1-стадии 3, этил-2-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-ил)ацетатом заменяя метил-2-(пиридин-2-ил)ацетат на стадии 2. Затем соответствующий продукт помещали в 3 мл ТГФ и обрабатывали 3 мл 6 N раствора HCl. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои сушили над  $MgSO_4$ , отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-20% MeOH в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{19}H_{16}N_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: 358,1. Найденный: 358,2.

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

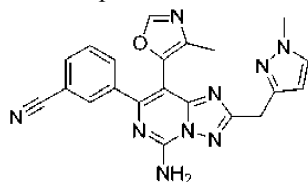


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 41, стадии 4, с 3-(5-амино-2-((3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрилом, заменяя 3-(5-амино-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (×3). Объединенные органические слои сушили над  $MgSO_4$ , отфильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-15% MeOH в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{19}H_{15}BrN_7O$  (M+H)<sup>+</sup>: 436,1. Найденный: 436,0.

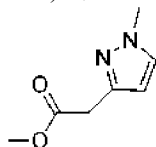
Стадия 5: 3-(5-амино-2-((3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)-8-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 42, с 3-(5-амино-8-бром-2-((3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрилом, заменяя 3-(5-амино-8-бром-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил, и 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол (пример 61, стадия 1), заменяя 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом. Конечный материал очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{23}H_{19}N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 439,2; найденный: 439,2.

Пример 92. 3-(5-амино-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-8-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

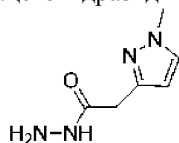


Стадия 1: метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетат



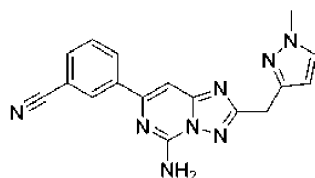
Ацетилхлорид (0,355 мл, 4,99 ммоль) добавляли к MeOH (3 мл) при 0°C, а затем перемешивали в течение 20 мин. К этой смеси добавляли 2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)уксусную кислоту (140 мг, 0,999 ммоль), а затем смесь перемешивали при комн. темп, в течение ночи. Растворитель удаляли, а остаток использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_7H_{11}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: 155,1; найденный: 155,1.

Стадия 2: 2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетогидразид



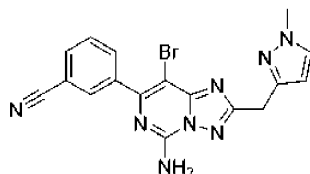
Гидразин (0,061 мл, 1,946 ммоль) добавляли раствору метил-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетата (0,15 г, 0,973 ммоль) в этаноле (1,5 мл) при комн. темп., а затем реакционную смесь перемешивали и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп, полученную смесь частично концентрировали до образования твердого вещества. К этой смеси добавляли диэтиловый эфир (1,0 мл), и полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали эфиром и сушили с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_6H_{11}N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: 155,1; найденный 155,2.

Стадия 3: 3-(5-амино-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Данное соединение получали, используя методику, аналогичную описанной для примера 41, стадии 3, заменяя 2-(пиридин-2-ил)ацетогидразид 2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетогидразидом. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{17}H_{15}N_8$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 331,1; найденный: 331,1.

Стадия 4: 3-(5-амино-8-бром-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

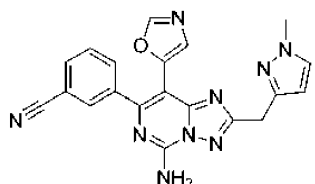


NBS (35,6 мг, 0,200 ммоль) добавляли к смеси 3-(5-амино-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (66,0 мг, 0,200 ммоль) в ДМСО (0,4 мл)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4 мл) при -30°C, и реакционную смесь перемешивали 1 ч. Растворитель с низкой температурой кипения удаляли, и к остатку добавляли воду. Затем полученное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили, чтобы получить продукт, который непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{17}H_{14}BrN_8$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=409,1$ ; найденный 409,1.

Стадия 5: 3-(5-амино-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-8-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил.

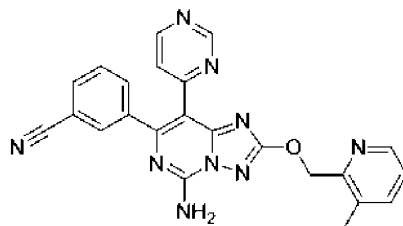
Смесь 3-(5-амино-8-бром-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (10,0 мг, 0,024 ммоль), 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазола (10,22 мг, 0,049 ммоль), CsF (18,56 мг, 0,122 ммоль) и хлор(1-т-бутилинденил)[2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-три-изопропил-1,1'-бифенил]палладия(II) (1,355 мг, 2,443 мкмоль) в диоксане (0,5 мл)/воде (0,1 мл) вначале продули азотом, а затем нагревали и перемешивали при 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп, и концентрировали. Полученную смесь разбавляли ацетонитрилом/водой и очищали с помощью препаративной ЖХМС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{21}H_{18}N_9O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=412,2$ ; найденное 412,2.

Пример 93. 3-(5-амино-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-8-(оксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил

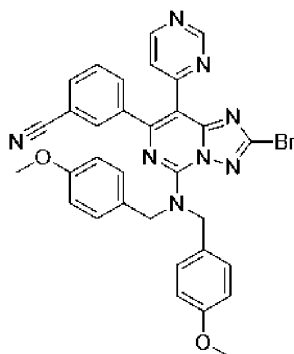


Данное соединение получали, используя методику, аналогичные описанным в примере 92, стадии 5, заменяя 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазолом. ЖХ-МС, рассчитанный для  $C_{20}H_{16}N_9O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=398,1$ ; найденное 398,1.

Пример 94. 3-(5-амино-2-((3-метилпиридин-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-бром-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



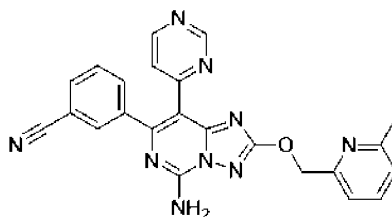
К смеси бромида меди(II) (91 мг, 0,407 ммоль) и трет-бутил нитрита (0,054 мл, 0,407 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) в атмосфере азота при 50°C добавляли по каплям 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил (100 мг, 0,203 ммоль) (из примера 69, стадии 5) в ацетонитриле (3 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1N 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 концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью 50-100% этилацетат/гексан, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=633,1; найденное 633,2.

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

Суспензия гидроксида натрия (60% в минеральном масле, 3,8 мг, 0,095 ммоль), 3-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бром-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (20 мг, 0,032 ммоль) и (3-метилпиримидин-2-ил)метанола (9,1 мкл, 0,095 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) нагревали и перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., концентрировали и добавляли ТФУ (1,0 мл). Полученную смесь затем перемешивали при 110°C в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп., разбавляли ацетонитрилом, отфильтровали и очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанный для C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=436,2; найденный 436,2.

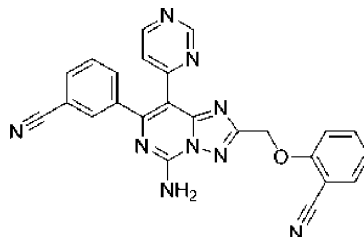
<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,97 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,88 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,58-8,52 (м, 1H), 7,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=5,4, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (дт, J=1,5, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,53 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 2,48 (с, 3H).

Пример 95. 3-(5-амино-2-((6-метилпиримидин-2-ил)метокси)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 94, (6-метилпиримидин-2-ил)метанолом заменяя (3-метилпиримидин-2-ил)метанол на стадии 2. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением продукта в виде ТФУ соли. ЖХ-МС, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=436,2; найденное 436,2.

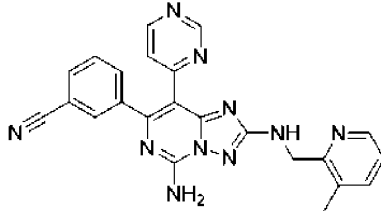
Пример 96. 2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метокси)бензонитрил



Смесь 3-(5-амино-2-(хлорметил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (20 мг, 0,055 ммоль) (из примера 72, стадии 4), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,9 мг, 0,110 ммоль) и 2-гидроксибензонитрила (13,1 мг, 0,110 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл) нагревали и перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Полученную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метано-

лом, фильтровали и очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{24}H_{16}N_9O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=446,1; найденное 446,2.

Пример 97. 3-(5-амино-2-(((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил



Смесь триэтилортоформиата (0,029 мл, 0,176 ммоль), 3-(2-амино-5-(бис(4-метоксибензил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила (20 мг, 0,035 ммоль) (из примера 69, стадии 5), и 3-метилпиколинальдегида (12,8 мг, 0,105 ммоль) в EtOH (1 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C, и добавляли NaBH<sub>4</sub> (4,0 мг, 0,105 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч, реакционную смесь гасили несколькими каплями ТФУ и разбавляли MeOH. Затем неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением промежуточного соединения, которое затем растворяли в ТФУ (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 25 мин, охлаждали до комн. темп., разбавляли ацетонитрилом и очищали препаративной ЖХ-МС (рН 2, ацетонитрил/вода с ТФУ) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС, рассчитанное для  $C_{23}H_{19}N_{10}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=435,2; найденное 435,2.

Пример А. Анализ циклического АМФ GS рецептора аденозина А2А Стабильно трансфицированные клетки НЕК-293, экспрессирующие человеческий аденозиновый рецептор А2А (Perkin Elmer), поддерживают в культуральной среде MEM с 10% FBS и 400 мкг/мл генетицин (Life Technologies). За 18-24 ч до анализа генетицин удаляют из культуры. Набор cisbio cAMP-GS Dynamic, использующий технологию FRET (флуоресцентный резонансный перенос энергии), используют для измерения накопления цАМФ в клетках. Соединения по настоящему изобретению в подходящей концентрации смешивают с 10000 клеток/лунку в 96-луночных белых планшетах с половинным объемом лунок (Perkin Elmer) в течение 30 мин при комнатной температуре (комн. темп.), осторожно встряхивая. Агонист CGS21680 (R&D Technologies) при 4 нМ добавляют в каждую лунку на 60 мин при комн. темп., осторожно встряхивая. Реагенты для обнаружения, меченный d2 цАМФ (акцептор) и криптит анти-цАМФ (донор) добавляют в каждую лунку в течение 60 мин при осторожном встряхивании при комн. темп. Планшеты считывают на Pherastar (BMG Labtech), рассчитывают соотношение флуоресценции 665/620 и определение EC<sub>50</sub> выполняют путем подбора кривой процента контроля по сравнению с логарифмом концентрации соединения с использованием GraphPad Prism.

Пример В. Анализ циклического АМФ GS рецептора аденозина А2В Стабильно трансфицированные клетки НЕК-293, экспрессирующие человеческий аденозиновый рецептор А2В (Perkin Elmer), поддерживали в культуральной среде MEM с 10% FBS и 100 мкг/мл генетицин (Life Technologies). За 18-24 ч до анализа генетицин удаляли из культуры. Набор cisbio cAMP-GS Dynamic, использующий технологию FRET (флуоресцентный резонансный перенос энергии), использовали для измерения накопления цАМФ в клетках. Соединения по настоящему изобретению в подходящей концентрации смешивали с 10000 клеток/лунку в 96-луночных белых планшетах с половинным объемом лунок (Perkin Elmer) в течение 30 мин при комн. темп., осторожно встряхивая. Агонист NECA (R&D Technologies) при 12 нМ добавляли в каждую лунку на 60 мин при комн. темп., осторожно встряхивая. Реагенты для обнаружения, меченный d2 цАМФ (акцептор) и криптит анти-цАМФ (донор) добавляли в каждую лунку в течение 60 мин при осторожном встряхивании при комн. темп. Планшеты считывали на Pherastar (BMG Labtech), рассчитывали соотношение флуоресценции 665/620 и определение EC<sub>50</sub> выполняли путем подбора кривой процента контроля по сравнению с логарифмом концентрации соединения с использованием GraphPad Prism. Данные EC<sub>50</sub> получали этим методом приведены в табл. 1.

Пример С. Анализ А2А Tag-lite® HTRF.

Анализ проводили в черных 384-луночных полистирольных планшетах с низким объемом (Greiner 784076-25) в конечном объеме 10 мкл. Тестируемые соединения вначале последовательно разбавляли в ДМСО и добавляли 100 нл в лунки планшета до добавления других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО составляла 1%. Клетки, меченые Tag-lite® аденозином А2А (CisBio C1TT1A2A) разбавляли 1:5 в буфере Tag-lite (CisBio LABMED) и центрифугировали 1200 г в течение 5 мин. Осадок ресуспендировали в объеме 10,4× начального объема клеточной суспензии в буфере Tag-lite и добавляли флуоресцентный лиганд антагониста аденозинового рецептора А2А Red (CisBio L0058RED) в конечной концентрации 12,5 нМ. 10 мкл смеси клеток и лиганда добавляли в аналитические лунки и инкубировали при комнатной температуре в течение 45 мин перед считыванием на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG Labtech) с оптическим модулем HTRF 337/620/665. Рассчитывали процент связывания флуорес-

центного лиганда; где 100 нМ контрольного антагониста A2A ZM 241385 (Tocris 1036) замещает лиганд на 100%, а 1% ДМСО имеет замещение 0%. Данные % связывания по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора соответствовали модели конкурентного связывания с одним сайтом (GraphPad Prism, версия 7.02), где константа лиганда=12,5 нМ и лиганд  $K_d=1,85$  нМ. Данные  $K_i$  получали этим методом приведены в табл. 1.

Пример D. Анализ связывания на фильтрах A2B.

Анализ проводят в полипропиленовых планшетах с глубокими лунками (Greiner 786201) в конечном объеме 550 мкл. Тестируемые соединения сначала серийно разводят в ДМСО, затем в лунки планшета добавляют 5,5 мкл перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО составляет 3%. Клеточные мембраны HEK293, сверхэкспрессирующие человеческий аденозиновый рецептор A2B (Perkin Elmer ES-113-M400UA), разбавляют до 40 мг/мл в 50 мМ HEPES pH 7,0, 5 мМ  $MgCl_2$ , 1 мМ ЭДТК (аналитический буфер). [3H] 8-циклопентил-1,3-дипропилксантин (Perkin Elmer NET974001MC) разводят в аналитическом буфере+22% ДМСО до 24,2 нМ, а затем дополнительно разбавляют до 1 нМ добавлением к разбавленным мембранам. 545 мкл смеси мембраны и лиганда добавляют в аналитические лунки и инкубируют на шейкере при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем мембранную смесь фильтруют через фильтровальный планшет UniFilter GF/C (Perkin Elmer 6005174), предварительно пропитанный 50 мМ HEPES pH 6,5, 5 мМ  $MgCl_2$ , 1 мМ ЭДТК 0,5% BSA, а затем промывают 5 мл ледяным 50 мМ HEPES pH 6,5, 5 мМ  $MgCl_2$ , 1 мМ ЭДТК 0,2% BSA. 50 мкл коктейля MicroScint™ (Perkin Elmer 6013621) добавляют, и планшеты считывают на Topcount NXT FS (Perkin Elmer). Рассчитывают процент связывания [3H] лиганда; где 1000 нМ контроля LUF 5834 (Tocris 4603) замещает лиганд на 100%, а 3% ДМСО имеет замещение 0%. Данные % связывания по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора соответствуют модели конкурентного связывания с одним сайтом (GraphPad Prism, версия 7.02), где константа лиганда =2 нМ и лиганд  $K_d=13$  нМ.

Пример E. Анализ связывания A1 и A3 SPA.

Оба анализа проводят в 384-луночных белых полистирольных планшетах (Greiner 781075) в конечном объеме 50 мкл. Ингибиторы сперва серийно разводят в ДМСО и 100 нл добавляют в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО составляет 2%.

Гранулы SPA из силиката иттрия, покрытые агглютинином ростков пшеницы (Perkin Elmer RPNQ0023), и клеточные мембраны CHO-K1, сверхэкспрессирующие каждый рецептор адеонина человека, инкубируют в 50 мМ HEPES pH 7,0, 5 мМ  $MgCl_2$ , 1 мМ ЭДТК (аналитический буфер) на роторной мешалке 2 ч при 4°C. Гранулы осаждают центрифугированием при 6000 g в течение одной минуты, а затем отбрасывают супернатант с несвязанной мембраной. Гранулы повторно суспендируют до исходного объема в аналитическом буфере. Каждый радиолиганд разводят в буфере для анализа +22% ДМСО в 12,2× конечной концентрации, а затем добавляют к суспензии гранул SPA. 50 мкл реакционной смеси SPA-гранул добавляют в аналитические лунки и планшеты встряхивают при 600 об./мин в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем гранулам дают осесть в течение 1 ч перед считыванием на Topcount NXT FS (Perkin Elmer). Рассчитывают процент связывания радиоактивно меченного лиганда, где контроль при >100×  $K_i$  замещает лиганд на 100%, а 2% ДМСО имеет замещение 0%. Данные % связывания по сравнению с логарифмом концентрации ингибитора соответствуют модели конкурентного связывания с одним сайтом (GraphPad Prism, версия 7.02). Условия анализа представлены в таблице ниже.

Компоненты анализа	A1	A3
SPA гранулы 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) $K_D=1$ нМ	0,1 нМ [125I] МЕСА (Perkin Elmer NEX312) $K_D=0,8$ нМ
Контроль	1 мМ DPCPX (Tocris 0439)	0,1 мМ IB-МЕСА (Tocris 1066)

Таблица 1

Данные  $A_{2A\_Ki}$  (пример С) и данные  $A_{2B\_cAMP\_EC_{50}}$  (пример В) представлены ниже

Пример №	$A_{2A\_Ki}$ (нМ)	$A_{2B\_cAMP\_EC_{50}}$ (нМ)
1	†	†††



2	†††	Н/Д
3	††	Н/Д
4	†	†
5	††	††
6	††	Н/Д
7	††	††
8	†††	Н/Д
9	††	Н/Д
10	†	†††
11	††	Н/Д
12	††	Н/Д
13	††	Н/Д
14	†	††
15	†	†††
16	†	†††
17	†	††
18	††	††
19	†	†††
20	†	†††
21	†	††††
22	††	††††
23	†	Н/Д
24	†	†
25	†	†††
26	†	†
27	†	††
28	†	†
29	†	†
30	†	†
31	†	††
32	†	†††
33	†	†††
34	†	†
35	†	†

36	†	††
37	†	†
38	†	††
39	†	††
40	††	††††
41	†	†
42	†	†
43	†	†
44	†	††
45	†	†
46	†	†
47	†	†
48	†	††
49	†	†
50	†	†
51	†	††
52	†	†
53	†	††
54	†	†
55	†	†
56	†	††
57	†	†††
58	†	†
59	†	††
60	†	††
61	†	†
62	†	†
63	†	†
64	†	†
65	†	†
66	†	†
67	†	†††
68	†	†††
69	†	††

70	†	††
71	†	††
72	†	††
73	†	††
74	†	†
75	†	†
76	†	†
77	†	††
78	†	†
79	†	†
80	†	††
81	†	†
82	†	†
83	†	††
84	†	†
85	†	†
86	†	†
87	†	†
88	†	†
89	†	†
90	†	†
91	†	†
92	†	†
93	†	†
94	†	†
95	†	†
96	†	†
97	†	†

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

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

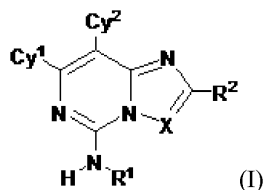
††† обозначает  $A_{2д\_Ки}$  или  $A_{2B\_цАМФ\_EC_{50} > 100$  нМ, но  $\leq 1$  мкМ,

†††† обозначает  $A_{2A\_Ки}$  или  $A_{2B\_цАМФ\_EC_{50}$  выше, чем 1 мкМ.

Для специалистов в данной области техники из предыдущего описания будут очевидны различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе. Предполагается, что такие модификации также находятся в рамках прилагаемой формулы изобретения. Каждое упоминание, включая все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в данной заявке, включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой N;

R<sup>1</sup> выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

R<sup>2</sup> выбран из пиридинилметила, гидрокси(фенил)метила, гидроксиэтиламино(фенил)метила, циклогексилметила, фторбензила, гидрокси(фторфенил)метила, (метилпиридинил)метила, (фторпиридинил)метила, (трифторметилпиридинил)метила, ((гидроксиметил)пиридинил)метила, (метоксипиридинил)метила, (метилпиразолил)бензила, (метилпиразолил)метила, бензоизоксазолилметила, (метилиндазолил)метила, (гидроксиазетидинил)метила, бензоила, фенилциклопропила, (циано(фенил)метил)амино, тетрагидрофуранила, фенил(пиридинилокси)метила, фтор((фторгидроксипирролидинил)метил)бензила, ((карбоксихиперидинил)метил)фторбензила, фтор((N-метилметилсульфонамидо)метил)бензила, ((диоксоимидазолидинил)метил)фторбензила, (дифторфенил)(гидрокси)метила, (пиридинил-1H-тетразолил)метила, (пиразолил-1H-тетразолил)метила, (тиазолил-1H-тетразолил)метила, (метилтрифторметилпиразолил)метила, ((1,1-диоксидоизотиазолидинил)метил)фторбензила, ((метил-2,5-диоксоимидазолидинил)метил)бензила, ((метилпиридинил)метил)амин и (цианофеноксид)метила;

Sy<sup>1</sup> представляет собой 3-цианофенил;

Sy<sup>2</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub> арил, C<sub>3-14</sub> циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, причем C<sub>6-14</sub> арил, C<sub>3-14</sub> циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R<sup>F</sup>;

каждый R<sup>F</sup> независимо выбран из D, галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, CN, OR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup> и NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, причем C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил из R<sup>F</sup>, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R<sup>H</sup>;

каждый R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> и R<sup>d4</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила, причем C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил из R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> и R<sup>d4</sup>, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R<sup>H</sup>;

или любые R<sup>c4</sup> и R<sup>d4</sup>, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, необязательно образуют 5- или 6-членную гетероарильную или 4-14-членную гетероциклоалкильную группу, причем данная 5- или 6-членная гетероарильная или 4-14-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1,2,3 или 4 независимо выбранными заместителями R<sup>H</sup>;

каждый R<sup>b4</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила;

каждый R<sup>H</sup> независимо выбран из D, галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, CN, OR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> и NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>;

каждый R<sup>a5</sup>, R<sup>c5</sup> и R<sup>d5</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила;

или любые R<sup>c5</sup> и R<sup>d5</sup>, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероарильную или 4-14-членную гетероциклоалкильную группу;

каждый R<sup>b5</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила;

причем любая гетероарильная группа любого из вышеперечисленных заместителей необязательно включает N-оксид на любом образующем кольцо атоме азота;

причем каждый "гетероарил" относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один гетероатомный член кольца, выбранный из N, O и S; и

причем каждый "гетероциклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере одно неароматическое, насыщенное или частично ненасыщенное, кольцо, где один или более образующих кольцо атомов углерода гетероциклоалкила заменены гетероатомом, выбранным из N, O и S.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Sy<sup>2</sup> представляет собой C<sub>6-14</sub> арил, причем C<sub>6-14</sub> арил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R<sup>F</sup>.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Sy<sup>2</sup> представляет собой 5-14-членный гетероарил, причем 5-14-членный гетероарил необязательно замещен 1,2,3 или 4 независимо выбранными заместителями R<sup>F</sup>.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^2$  представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил, причем 4-14-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями  $R^F$ .

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Su^2$  выбран из пиридинила, тетрагидропиридинила, пиперидинила, пиридин-N-оксида, оксо-дигидропиридинила, фенила, пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила, пиразоло[1,5-b]пиридазинила, пиразолила, пиримидинила, хинолинила, оксазолила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-8-ила и триазолила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  алкил-ОН, галогена, CN,  $C_{1-3}$  алкокси и  $C(O)NH_2$ .

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный  $Su^2$  выбран из 2,6-диметилпиридин-4-ила, пиридин-4-ила, 2-метилпиридин-4-ила, 1-карбамоил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, 1-карбамоилпиперидин-4-ила, 2-метоксипиридин-4-ила, 2-метокси-6-метилпиридин-4-ила, 2,6-диметилпиридин-4-ил-1-оксида, 1-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ила, 3-метилпиридин-4-ила, 3-фторпиридин-4-ила, 3-хлорпиридин-4-ила, 3-метоксипиридин-4-ила, 3-цианопиридин-4-ила, 4-карбамоилфенила, пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила, пиразоло[1,5-b]пиридазин-3-ила, 5-метил-1Н-пиразол-4-ила, 1-этил-1Н-пиразол-5-ила, 1-изопропил-1Н-пиразол-5-ила, 1-пропил-1Н-пиразол-5-ила, пиримидин-4-ила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-8-ила, хинолин-5-ила, 5-фторпиримидин-4-ила, оксазол-5-ила, 4-метилоксазол-5-ила, 4-этилоксазол-5-ила, 4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ила, 4-(метоксиметил)-2-метилоксазол-5-ила, 4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ила, 1-этил-1Н-1,2,3-триазол-5-ила и циклопропила.

7. Соединение по любому одному из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  выбран из H и  $C_{1-6}$  алкила.

8. Соединение по любому одному из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой из H или  $C_{1-3}$  алкил.

9. Соединение по любому одному из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой H или этил.

10. Соединение по любому одному из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой H.

11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный  $R^2$  выбран из пиридин-2-илметила, гидрокси(фенил)метила, циклогексилметила, 2-фторбензила, (2-фторфенил)(гидрокси)метила, (6-метилпиридин-2-ил)метила, (3-фторпиридин-2-ил)метила, (3-метоксипиридин-2-ил)метила, 2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензила, бензо[d]изоксазол-3-илметила, (1-метил-1Н-индазол-3-ил)метила, (3-гидроксиазетидин-1-ил)метила, бензоила, 1-фенилциклопропила, (циано(фенил)метил)амино, тетрагидрофуран-3-ила, фенил(пиридин-2-илокси)метила, 2-фтор-6-(((3R,4R)-3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)бензила, 2-(((4-карбоксихиперидин-1-ил)метил)-6-фторбензила, 2-фтор-6-((N-метилметилсульфонамидо)метил)бензила, 2-((2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)метил)-6-фторбензила, (2,6-дифторфенил)(гидрокси)метила, (5-(пиридин-2-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метила, (5-(1Н-пиразол-1-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метила, (5-(тиазол-4-ил)-1Н-тетразол-1-ил)метила, (5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метила, (3-метилпиридин-2-ил)метила, 2-((1,1-диоксоизогиазолидин-2-ил)метил)-6-фторбензила, (6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метила, (3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метила, (1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метила и (2-цианофеноксид)метила.

12. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^H$  независимо выбран из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $OR^{a5}$ ,  $C(O)OR^{a5}$ ,  $HNR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ .

13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  выбран из H или  $C_{1-6}$  алкила;

$R^2$  выбран из пиридинилметила, гидрокси(фенил)метила, гидроксиэтиламино(фенил)метила, циклогексилметила, фторбензила, гидрокси(фторфенил)метила, (метилпиридинил)метила, (фторпиридинил)метила, (трифторметилпиридинил)метила, ((гидроксиметил)пиридинил)метила, (метоксипиридинил)метила, (метилпиразолил)бензила, (метилпиразолил)метила, бензоизоксазолилметила, (метилиндазолил)метила, (гидроксиазетидинил)метила, бензоила, фенилциклопропила, (циано(фенил)метил)амино, тетрагидрофуранила, фенил(пиридинилокси)метила, фтор((фторгидрокси-пирролидинил)метил)бензила, ((карбоксихиперидинил)метил)фторбензила, фтор((N-метилметилсульфонамидо)метил)бензила, ((диоксоимидазолидинил)метил)фторбензила, (дифторфенил)(гидрокси)метила, (пиридинил-1Н-тетразолил)метила, (пиразолил-1Н-тетразолил)метила, (тиазолил-1Н-тетразолил)метила, (метилтрифторметилпиразолил)метила, ((1,1-диоксоизогиазолидинил)метил)фторбензила, ((метил-2,5-диоксоимидазолидинил)метил)бензила, ((метилпиридинил)метил)амин и (цианофеноксид)метила;

$Su^2$  представляет собой  $C_{6-14}$  арил,  $C_{3-14}$  циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, причем  $C_{6-14}$  арил,  $C_{3-14}$  циклоалкил, 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил из  $Su^2$ , каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями  $R^F$ ;

каждый  $R^F$  независимо выбран из D, галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, CN,

OR<sup>a4</sup>, C(O)R<sup>M</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)OR<sup>a4</sup> и NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, причем C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил из R<sup>F</sup>, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R<sup>H</sup>;

каждый R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> и R<sup>d4</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила, причем C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил из R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> и R<sup>d4</sup>, каждый необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R<sup>H</sup>;

каждый R<sup>b4</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила;

каждый R<sup>H</sup> независимо выбран из D, галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, CN, OR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup> и NR<sup>c5</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b5</sup>; и

каждый R<sup>a5</sup>, R<sup>c5</sup> и R<sup>d5</sup> независимо выбран из H и C<sub>1-6</sub> алкила; и

каждый R<sup>b5</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила и C<sub>2-6</sub> алкинила.

14. Соединение по п.1, выбранное из:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3-(5-амино-2-(бензо[d]изоксазол-3-илметил)-8-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 3-(5-амино-8-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-(1-фенилциклопропил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-2-(циано(фенил)метил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-8-(пиридин-4-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила; и
- 3-(5-амино-2-(фенил(пиридин-2-илокси)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- или их фармацевтически приемлемой соли.
15. Соединение по п.1, выбранное из:
- 3-(5-амино-2-(2-фтор-6-(((3R,4R)-3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 1-(2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метил)-3-фторбензил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- N-(2-((5-амино-7-(3-цианофенил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)метил)-3-фторбензил)-N-метилметансульфонамида;
- 3-(5-амино-2-(2-((2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)метил)-6-фторбензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила; и
- 3-(5-амино-2-((2,6-дифторфенил)(гидрокси)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- или их фармацевтически приемлемой соли.
16. Соединение по п.1, выбранное из:
- 3-(5-амино-2-((5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-8-(4-этилоксазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-8-(1-этил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-8-(4-метилоксазол-5-ил)-2-((3-метилпиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-2-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-8-(4-(гидроксиметил)-2-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-2-((1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)метил)-6-фторбензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-2-(2-фтор-6-((3-метил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)метил)бензил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-2-(3-фторпиридин-2-ил)метил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-8-(4-метилоксазол-5-ил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-2-((3-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)-8-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-8-(4-метилоксазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- 3-(5-амино-2-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)-8-(оксазол-5-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)бензонитрила; и
- 3-(5-амино-2-((3-метилпиридин-2-ил)метил)амино)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрила;
- или их фармацевтически приемлемой соли.
17. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение представляет собой 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)бензонитрил, или его фармацевтически приемлемая соль.
18. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение представляет собой 3-(5-амино-2-(пиридин-2-илметил)-8-(пиримидин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил, или его фармацевтически приемлемая соль.
19. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или расстройства, связанного с аномальной экспрессией рецепторов A2A или A2B, содержащая соединение по любому одному из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.
20. Способ лечения заболевания или расстройства у пациента, причем заболевание или расстройство представляет собой рак мочевого пузыря, рак легких, рак груди, рак яичников, колоректальный рак,

рак поджелудочной железы, рак простаты или рак головы и шеи, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак головы и шеи.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что рак головы и шеи представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи.

23. Способ по п.20, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак легких.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

25. Способ по п.20, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак яичников.

26. Способ по п.20, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак простаты.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что рак простаты представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

28. Способ по п.20, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак груди.

29. Способ по п.20, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак мочевого пузыря.

30. Способ по п.20, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой колоректальный рак.

31. Способ по п.20, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак поджелудочной железы.

