

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491290 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.12

(22) Дата подачи заявки
2022.11.17

(51) Int. Cl. *C07D 519/00* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(54) АНТАГОНИСТЫ АДЕНОЗИНОВОГО РЕЦЕПТОРА

(31) 63/281,445

(32) 2021.11.19

(33) US

(86) PCT/US2022/050311

(87) WO 2023/091604 2023.05.25

(71) Заявитель:

КРОССИГНЭЛ ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Хан Сангдон (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе представлены соединения для применения в лечении заболеваний и нарушений, связанных с аденозиновым рецептором, например рака. Также в данном документе представлены фармацевтические композиции, способы ингибирования активности аденозинового рецептора и способы лечения заболеваний и нарушений с применением этих соединений.

A1

202491290

202491290

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581162EA/042

АНТАГОНИСТЫ АДЕНОЗИНОВОГО РЕЦЕПТОРА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Настоящая заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США №63/281445, поданной 19 ноября 2021 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В данном документе представлены соединения для применения в лечении заболеваний и нарушений, связанных с аденозиновым рецептором, например, рака. Также в данном документе представлены фармацевтические композиции, способы ингибирования активности аденозинового рецептора и способы лечения заболеваний и нарушений с применением этих соединений.

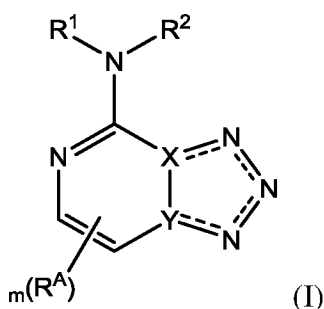
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Аденозин является эндогенным фактором, обладающим клеточной защитной активностью, особенно в неблагоприятных условиях при ограниченном поступлении кислорода и субстратов. Аденозин вырабатывается как промежуточный продукт при внутриклеточном расщеплении аденозин-5'-монофосфата (АМФ), но может высвободиться из клетки и, связываясь со специфическими рецепторами, функционировать как гормоноподобное вещество или нейротрансмиттер. Существует четыре подтипа аденозиновых рецепторов, A1, A2a, A2b и A3, все принадлежащие к семейству сопряженных с G-белком рецепторов, в основном сопряженных с белками Gs и -Gi. См. Jamwal et al., *Curr. Pharm. Des.*, 2019, 25(26):2892-2905. Активность аденозиновых рецепторов опосредуется циклическим АМФ (цАМФ). Активация рецепторов A2a или A2b в свою очередь активирует мембраносвязанную аденилатциклазу, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ, в то время как активация рецепторов A1 или A3 приводит к снижению внутриклеточной концентрации цАМФ.

[0004] Учитывая их значение в модуляции уровня цАМФ, аденозиновые рецепторы играют роль в различных физиологических процессах, таких как сердечный ритм, кровяное давление, гомеостаз костей, иммунный ответ, рост и деление клеток. См. Fishman et al., *Handb. Exp. Pharmacol.* (2009) 193:399-441. Несмотря на значительные исследования в области модулирования аденозинового рецептора, в частности, разработки антагонистов аденозинового рецептора, лишь немногие из них одобрены для применения у людей. См. Franco et al., *Cells*, 2021, 10, 2831. Поэтому существует потребность в антагонистах аденозинового рецептора.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В некоторых вариантах осуществления предлагается соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, C1-C4 алкил, C1-C4 галогеналкил, 4-7-членный гетероцикл, C3-C6 циклоалкил, C2-C4 алкенил или C2-C4 алкинил;

или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C4 алкила; или

один из R^1 и R^2 представляет собой водород; а другой из R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образует (ацилокси)C1-C6 алкилкарбамат или (оксодиоксоленил)метилкарбамат;

каждый ----- представляет двойную или одинарную связь;

один из X и Y представляет собой углерод, а другой из X и Y представляет собой азот;

каждый R^A независимо представляет собой C5-C7 циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , 4-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , фенил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 ;

m равно один или два;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, циано, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{4B}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{4A}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^{4A}$, $-\text{NR}^4\text{S}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^{4A}$, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил, C3-C6 циклоалкил или C1-C6 алкил, необязательно замещенный гидроксилем;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C3-C6 циклоалкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$;

R^{4A} представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или C3-C6 циклоалкил;

R^{4B} представляет собой водород, C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или C3-C6 циклоалкил; и

R^6 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или C3-C6 циклоалкил.

[0006] В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая

композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0007] В некоторых вариантах осуществления предложено соединение для применения в ингибировании активности одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы, состоящей из A2a, A2b и A1, причем соединение представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0008] В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования активности одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы, состоящей из A2a, A2b и A1, включающий приведение в контакт одного или более рецепторов с соединением формулы (I) в количестве, достаточном для ингибирования активности рецепторов.

[0009] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0010] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения иммунного заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

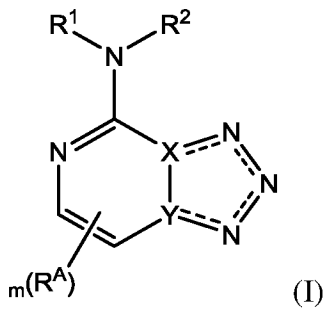
[0011] В данном изобретении предлагаются соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, способы блокирования аденозиновых рецепторов, способы лечения заболеваний, таких как рак, и их фармацевтические композиции.

[0012] Многие модификации и другие варианты осуществления, раскрытые в данном документе, придут на ум специалистам в области техники, к которой относятся раскрытые композиции и способы, с учетом изложенного в предыдущих описаниях и соответствующих графических материалов. Таким образом, следует понимать, что данное описание не ограничивается конкретными раскрытыми вариантами осуществления, и что модификации и другие варианты осуществления изобретения должны быть включены в объем прилагаемой формулы изобретения. Несмотря на то, что здесь собраны конкретные термины, они используются только в общем и описательном смысле и не предназначены для ограничения.

[0013] Также понятно, что использованная в данном документе терминология предназначена для описания конкретных аспектов и не предназначена для ограничения объема описания. В контексте описания и формулы изобретения термин «содержащий» может включать аспект «состоящий из». Если не определено иное, все технические и научные термины, употребляемые в данном документе, имеют такие же значения, которые обычно понимаются средним специалистом в области техники, к которой принадлежат представленные в данном документе композиции и способы.

СОЕДИНЕНИЯ

[0014] Соединения, предложенные в данном изобретении, имеют структуру формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, C1-C4 алкил, C1-C4 галогеналкил, 4-7-членный гетероциклил, C3-C6 циклоалкил, C2-C4 алкенил или C2-C4-алкинил;

или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C4 алкила; или

один из R^1 и R^2 представляет собой водород; а другой из R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образует (ацилокси)C1-C6 алкилкарбамат или (оксодиоксоленил)метилкарбамат;

каждый ----- представляет двойную или одинарную связь;

один из X и Y представляет собой углерод, а другой из X и Y представляет собой азот;

каждый R^A независимо представляет собой C5-C7 циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , 4-7-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , фенил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 ;

m равно один или два;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, циано, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{4B}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{4A}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^{4A}$, $-\text{NR}^4\text{S}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^{4A}$, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил, C3-C6 циклоалкил или C1-C6 алкил, необязательно замещенный гидроксилем;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C3-C6 циклоалкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$;

R^{4A} представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или C3-C6 циклоалкил;

R^{4B} представляет собой водород, C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или C3-C6 циклоалкил; и

R^6 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-

водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой C1-C4 алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 и R^2 представляет собой метил, этил, изопропил, *n*-бутил или *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^1 и R^2 представляет собой метил.

[0018] В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклический, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C4 алкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклический, необязательно замещенный 1-2 независимо выбранными галогенами. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклический, замещенный 1-2 независимо выбранными C1-C4 алкилами. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклический, замещенный одним галогеном и одним C1-C4 алкилом. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный 5-6-членный гетероциклический.

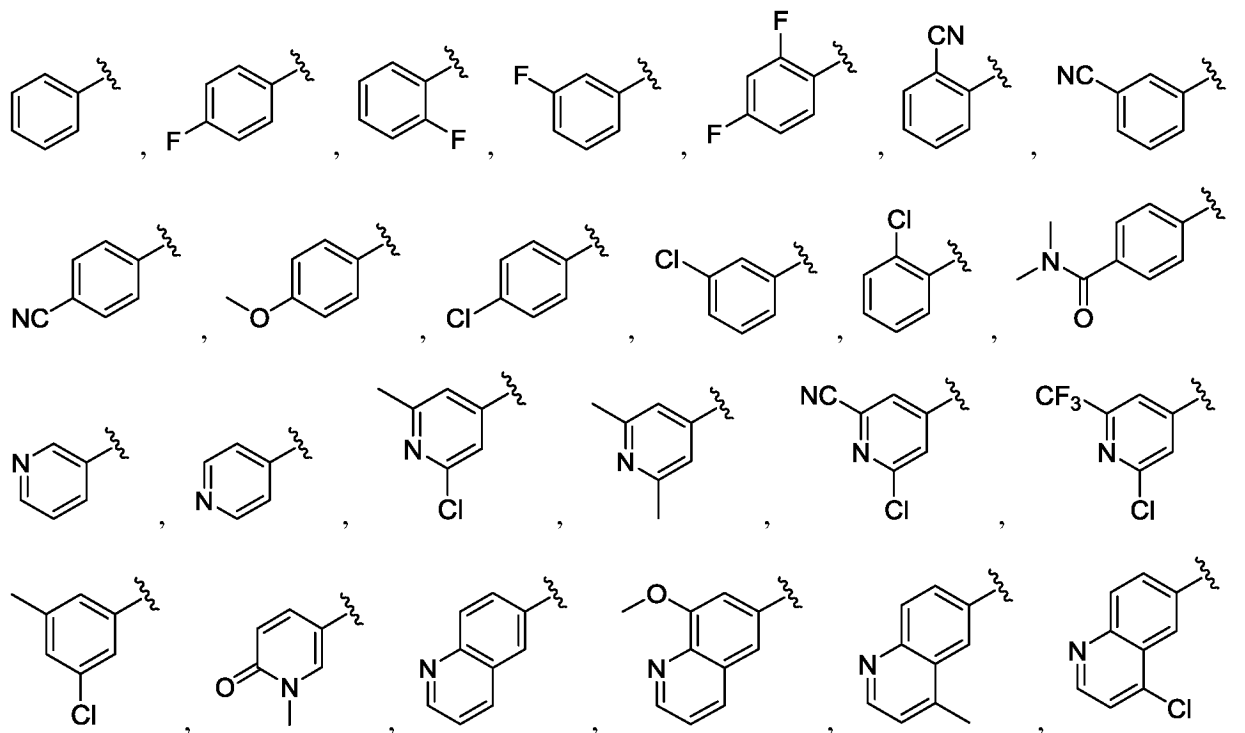
[0019] В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой водород; а другой из R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образует (ацилокси)C1-C6 алкилкарбамат. В некоторых вариантах осуществления один из R^1 и R^2 представляет собой водород; а другой из R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образует (оксодиоксоленил)метилкарбамат.

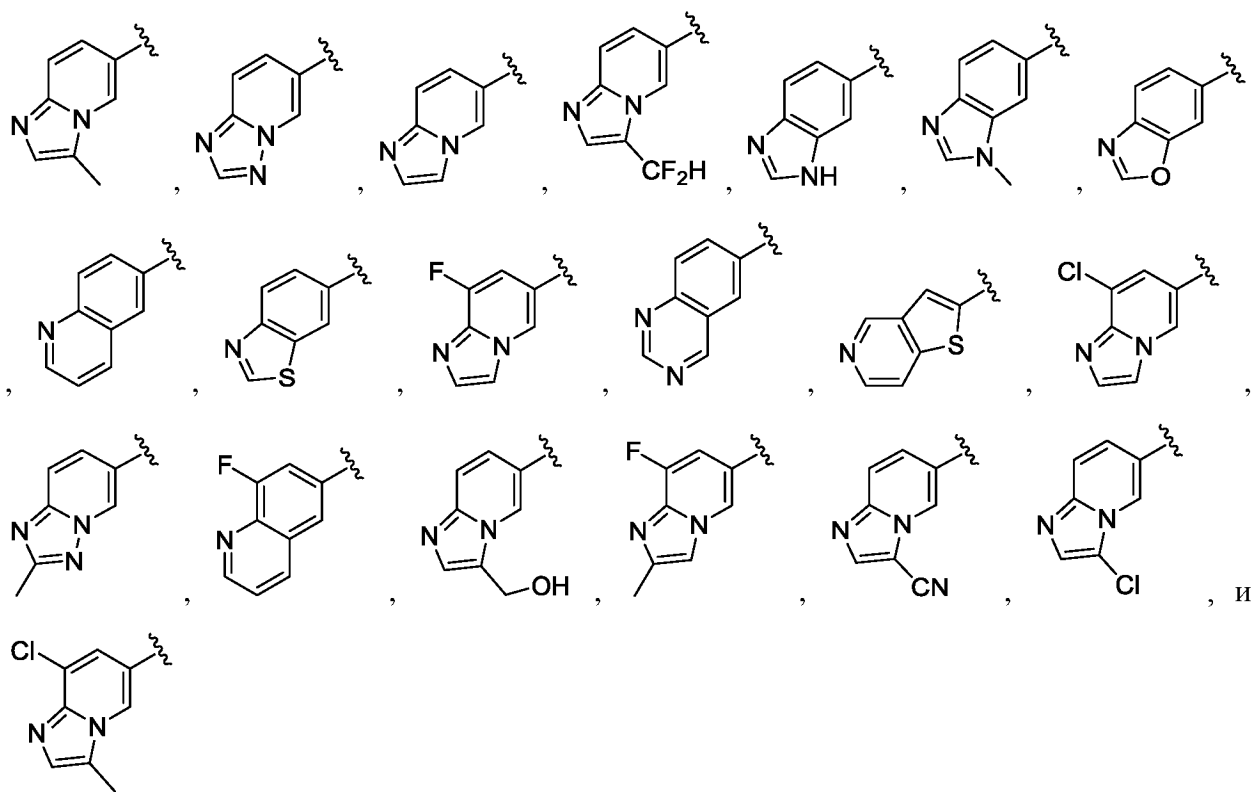
[0020] В некоторых вариантах осуществления один из X и Y представляет собой углерод, а другой из X и Y представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой углерод и Y представляет собой азот. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой азот и Y представляет собой углерод.

[0021] В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо представляет собой C5-C7 циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , 4-7-членный гетероциклический, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , фенил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой фенил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой фенил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой фенил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой фенил, замещенный 1-2 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой фенил, замещенный одним R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой 5-10-членный гетероарил,

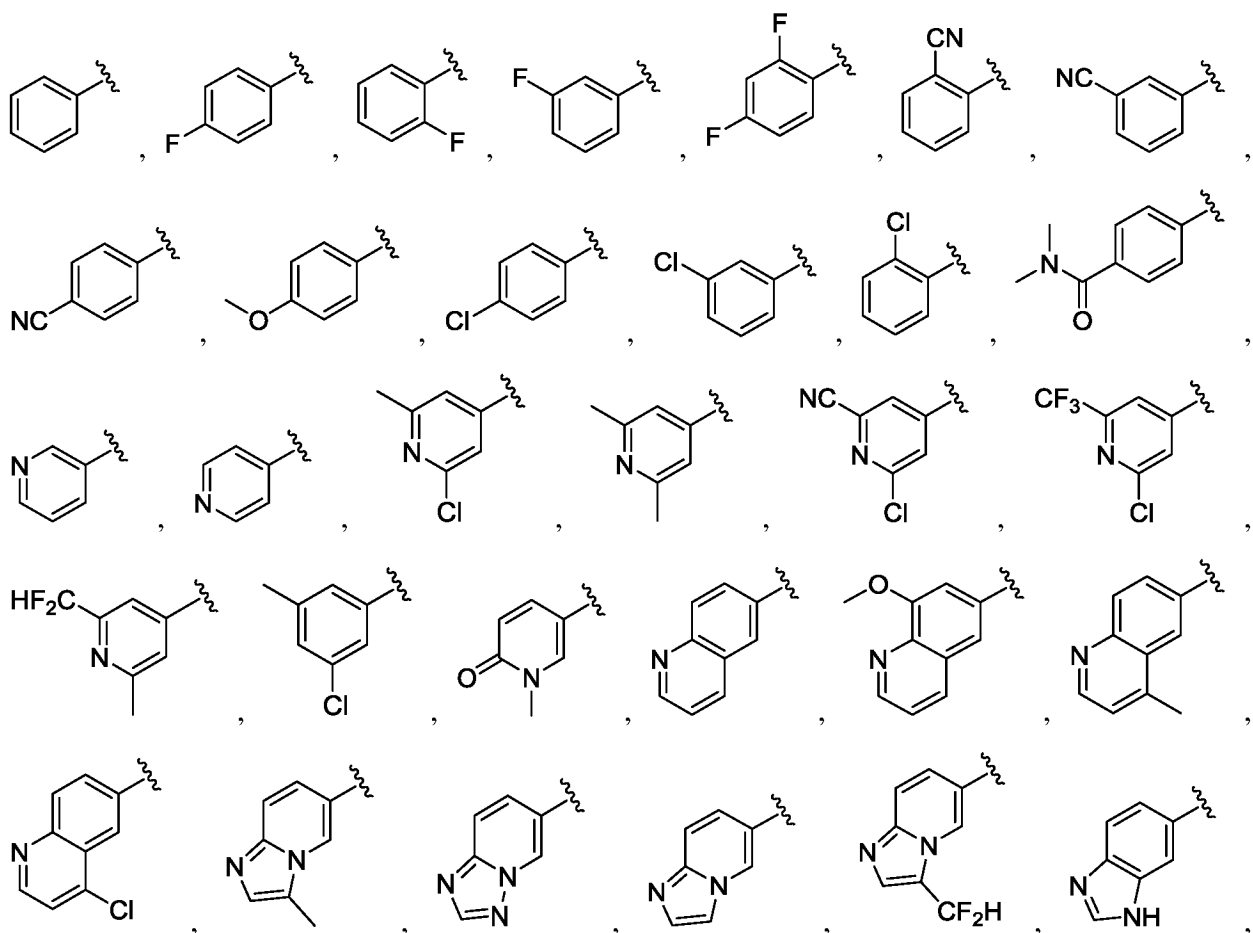
необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 1-2 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одним R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой C5-C7 циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой C5-C7 циклоалкил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой C5-C7 циклоалкил, замещенный 1-2 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой C5-C7 циклоалкил, замещенный одним R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой 4-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой 4-7-членный гетероцикл, замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой 4-7-членный гетероцикл, замещенный 1-2 независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой 4-7-членный гетероцикл, замещенный одним R^3 .

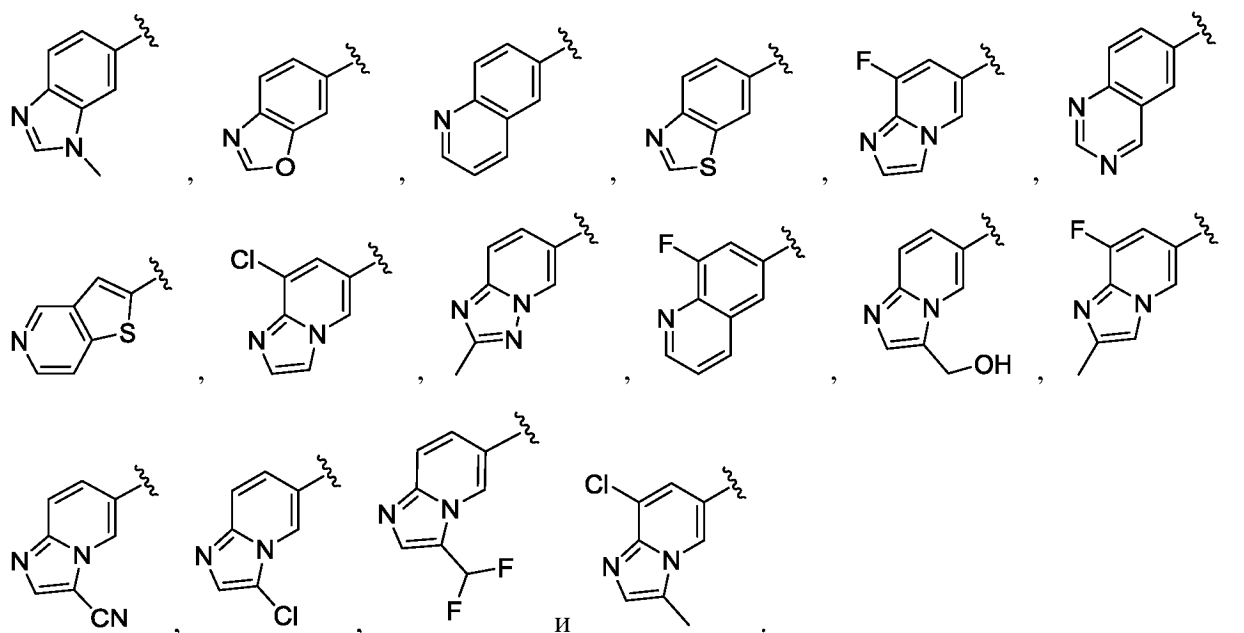
[0022] В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо выбран из:



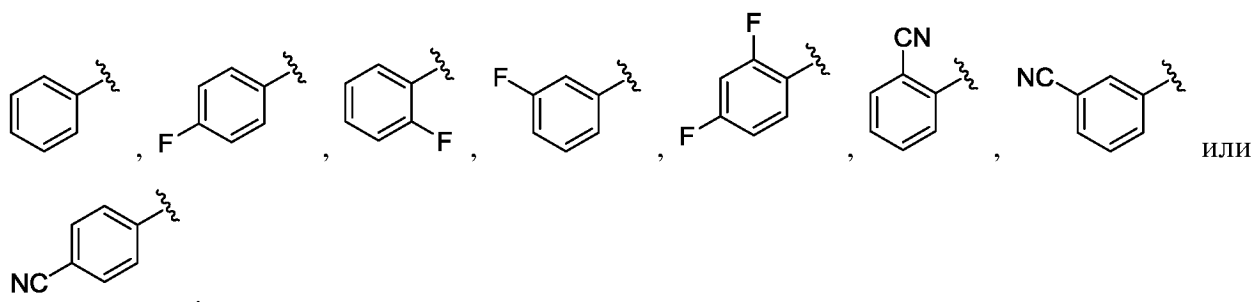


[0023] В некоторых вариантах осуществления каждый R^A независимо выбран из:

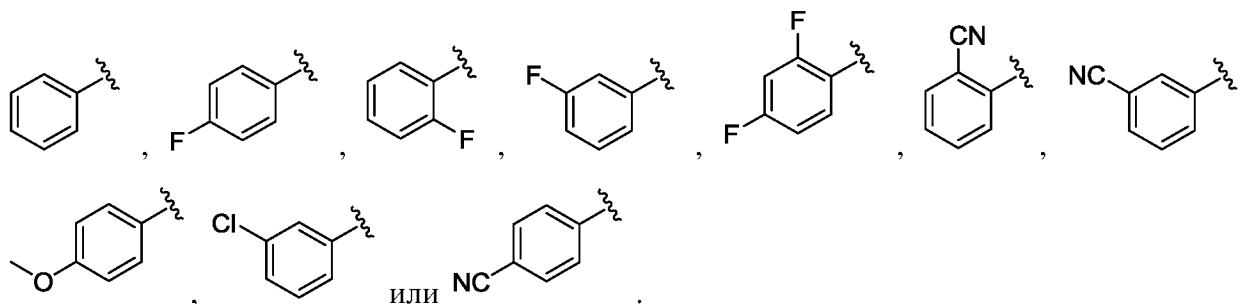




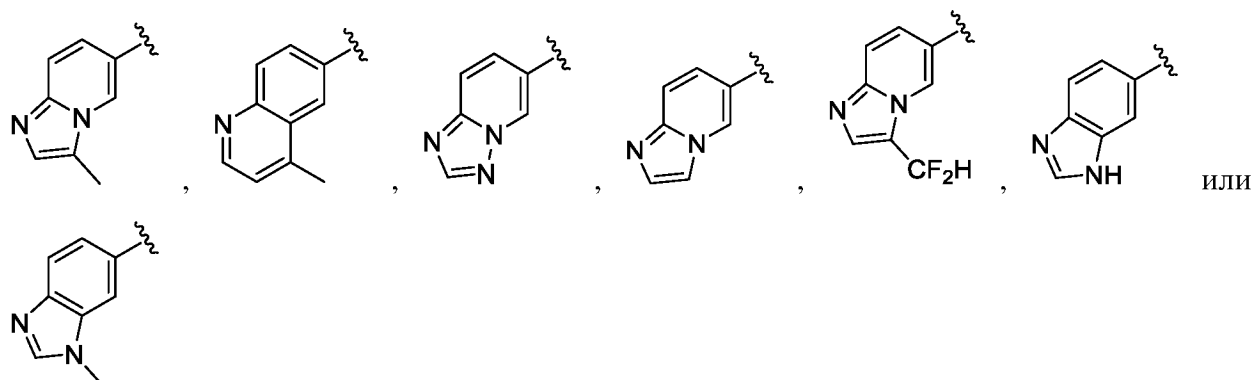
[0024] В некоторых вариантах осуществления один R^A представляет собой



[0025] В некоторых вариантах осуществления один R^A представляет собой



[0026] В некоторых вариантах осуществления один R^A представляет собой



[0027] В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой

незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой незамещенный 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления один или два R^A представляют собой незамещенный C5-C7 циклоалкил.

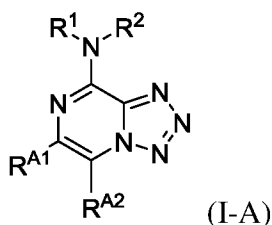
[0028] В некоторых вариантах осуществления m равно один или два. В некоторых вариантах осуществления m равно один. В некоторых вариантах осуществления m равно два. В некоторых вариантах осуществления m равно два и каждый R^A является одинаковым. В некоторых вариантах осуществления m равно два и каждый R^A является разным. В некоторых вариантах осуществления m равно 2; один R^A представляет собой фенил, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^3 , или 6-членный гетероарил, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^3 ; а другой R^A представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^3 . В некоторых вариантах осуществления m равно 2; один R^A представляет собой фенил, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^3 , или 6-членный гетероарил, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^3 ; другой R^A представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^3 ; и каждый R^3 независимо выбран из C1-C3 алкила, C1-C3 галогеналкила, метокси, фтора, хлора и циано.

[0029] В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо представляет собой галоген, циано, $-OR^4$, $-NR^4R^5$, $-C(=O)R^{4A}$, $-CO_2R^{4B}$, $-C(=O)NR^4R^5$, $-SR^4$, $-S(=O)R^{4A}$, $-SO_2R^{4A}$, $-NO_2$, $-OC(=O)R^{4A}$, $-OC(=O)NR^4R^5$, $-S(=O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-NR^4C(=O)NR^4R^5$, $-NR^4C(=O)R^{4A}$, $-NR^4CO_2R^{4A}$, $-NR^4S(=O)R^{4A}$, $-NR^4SO_2R^{4A}$, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил, C3-C6 циклоалкил или C1-C6 алкил, необязательно замещенный гидроксилем. В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо представляет собой галоген, циано, $-OR^4$, $-NR^4R^5$, $-C(=O)R^{4A}$, $-CO_2R^{4B}$ или $-C(=O)NR^4R^5$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо представляет собой $-SR^4$, $-S(=O)R^{4A}$, $-SO_2R^{4A}$, $-NO_2$, $-OC(=O)R^{4A}$, $-OC(=O)NR^4R^5$, $-S(=O)NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-NR^4C(=O)NR^4R^5$, $-NR^4C(=O)R^{4A}$, $-NR^4CO_2R^{4A}$, $-NR^4S(=O)R^{4A}$ или $-NR^4SO_2R^{4A}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^3 независимо представляет собой C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил, C3-C6 циклоалкил или C1-C6 алкил, необязательно замещенный гидроксилем. В некоторых вариантах осуществления один или два R^3 независимо представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления один или два R^3 независимо представляют собой циано. В некоторых вариантах осуществления один или два R^3 независимо представляют собой $-OR^4$. В некоторых вариантах осуществления один или два R^3 независимо представляют собой NR^4R^5 . В некоторых вариантах осуществления один или два R^3 независимо представляют собой $-C(=O)R^{4A}$. В некоторых вариантах осуществления один или два R^3 независимо представляют собой $-CO_2R^{4B}$. В некоторых вариантах осуществления один или два R^3 независимо представляют собой $-C(=O)NR^4R^5$. В некоторых вариантах осуществления один или два R^3 независимо представляют собой $-SR^4$. В некоторых вариантах осуществления один или два R^3 независимо представляют собой $-S(=O)R^{4A}$. В некоторых вариантах осуществления один или два R^3 независимо

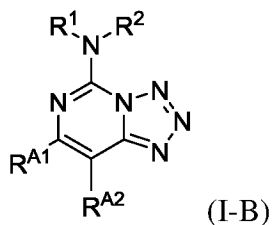
C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или C3-C6 циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C1-C6 алкил, C2-C6 алкенил или C2-C6-алкинил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C1-C6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил, этил, изопропил, *n*-бутил или *трет*-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C1-C6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C3-C6 циклоалкил.

[0036] В некоторых вариантах осуществления m равно 2; один R^A представляет собой R^{A1} , а другой R^A представляет собой R^{A2} , где каждый R^{A1} и R^{A2} независимо выбран из R^A , как описано в данном документе.

[0037] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемую соль:



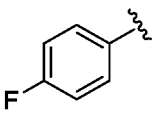
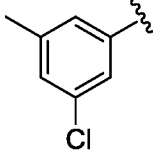
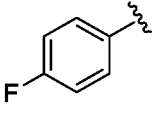
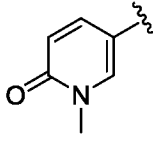
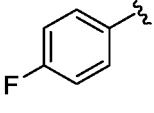
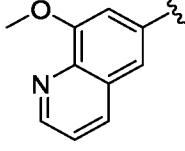
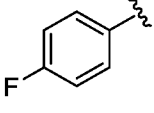
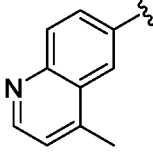
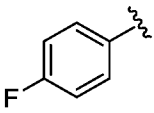
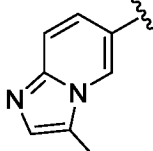
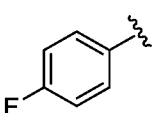
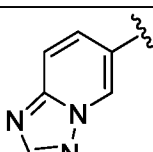
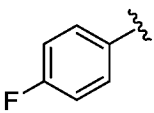
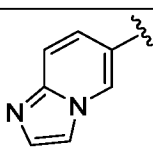
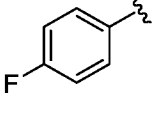
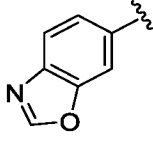
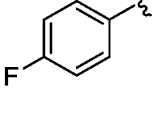
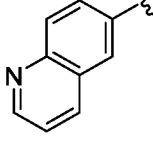
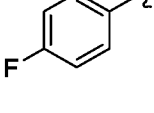
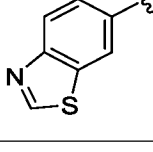
[0038] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемую соль:

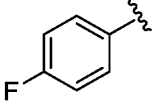
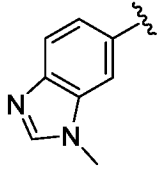
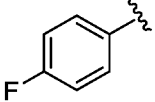

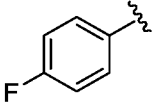
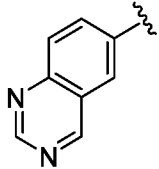
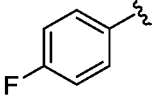
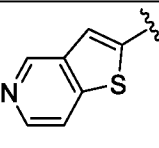
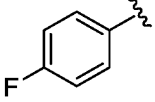
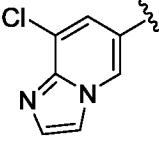
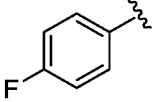
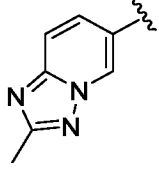
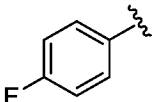

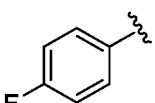
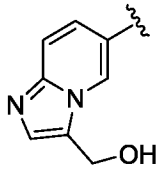
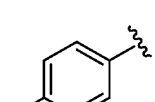
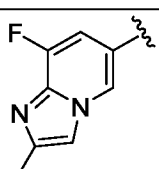
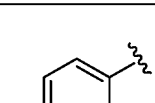
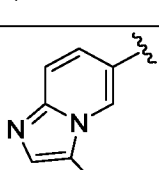


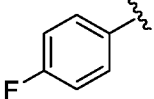
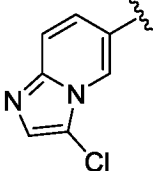
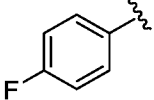
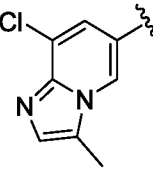
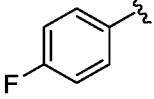
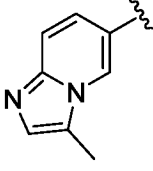
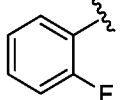
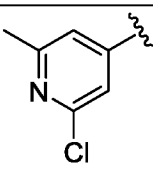
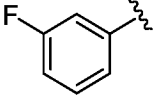
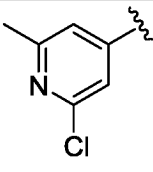
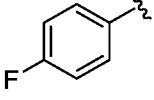
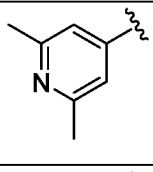
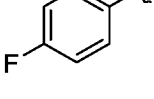
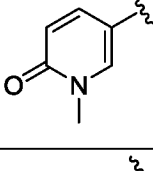
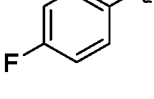
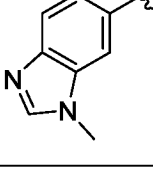
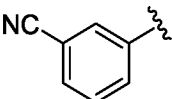
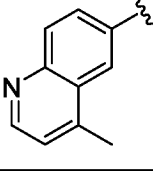
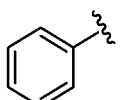
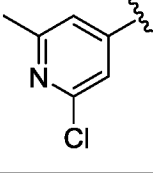
[0039] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, представленных в таблице 1, или их фармацевтически приемлемых солей.

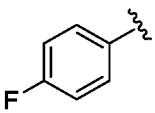
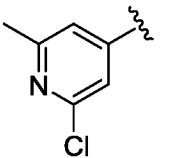
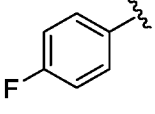
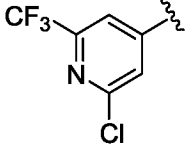
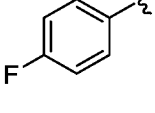
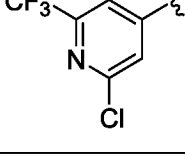
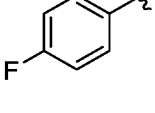
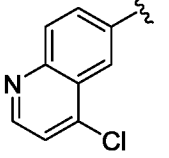
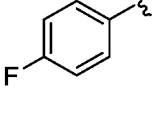
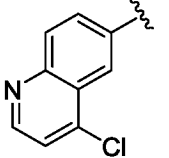
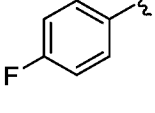
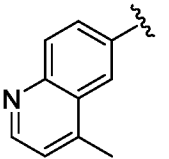
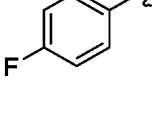
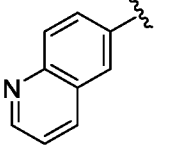
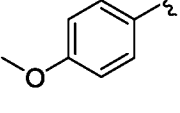
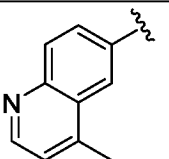
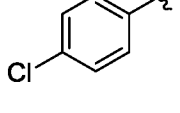
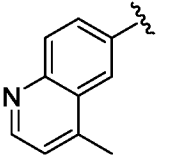
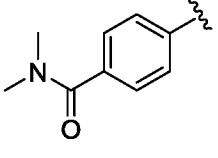
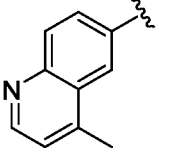
Таблица 1

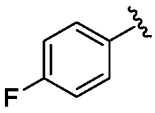
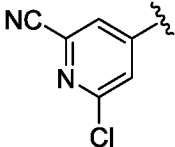
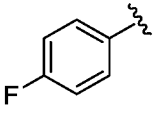
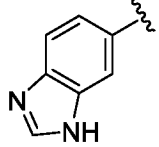
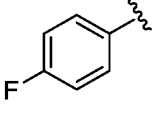
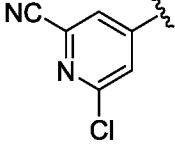
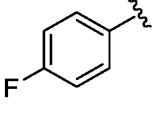
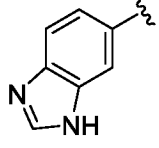
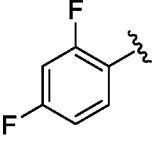
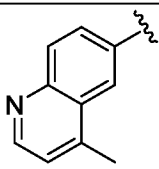
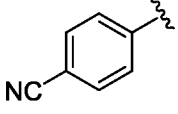
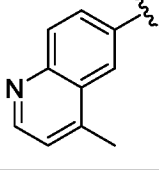
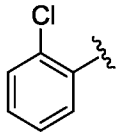
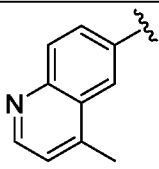
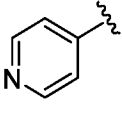
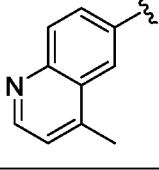
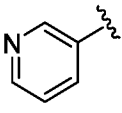
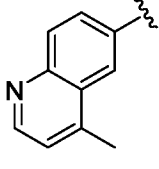
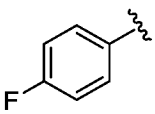

R^{A1}	R^{A2}	X	Y
		C	N
		C	N

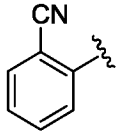
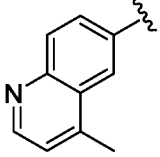
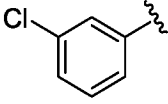
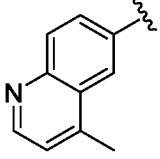
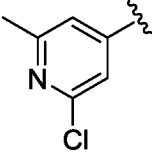
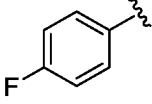
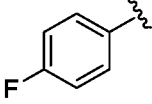
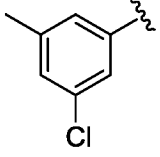
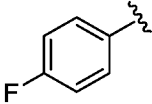
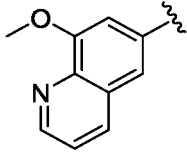
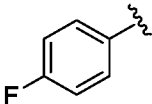
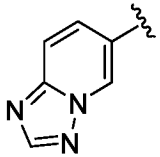
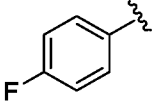
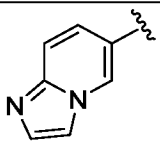
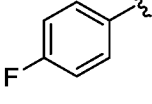
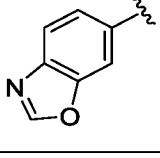
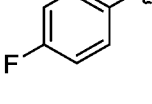
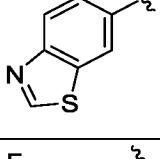
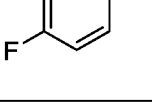
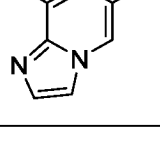
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N

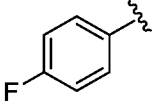
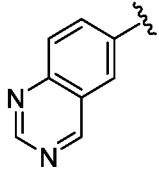
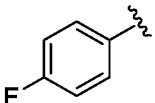
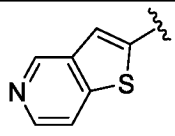
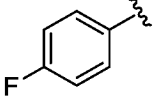
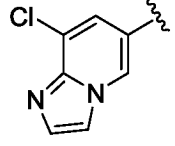
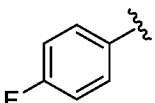
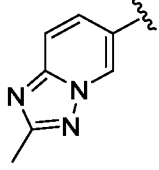
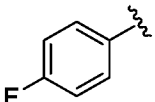

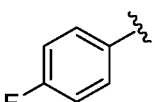
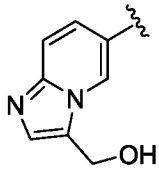
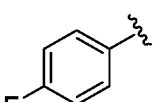
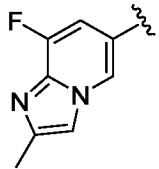
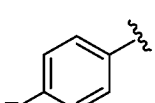
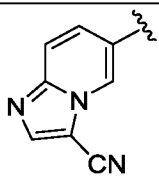
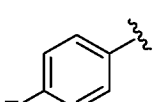
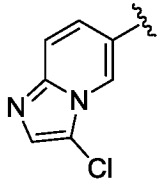
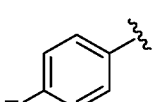
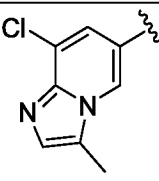
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N

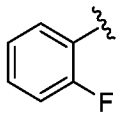
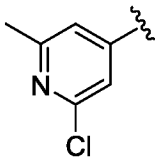
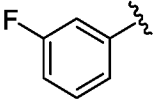
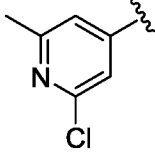
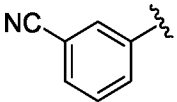
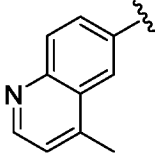
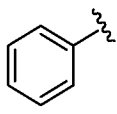
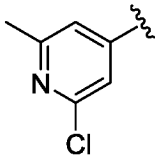
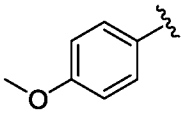
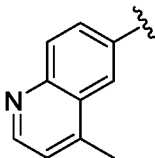
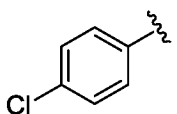
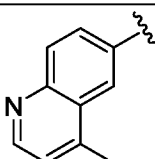
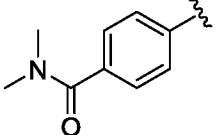
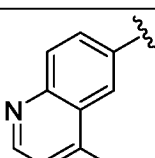
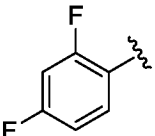
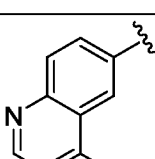
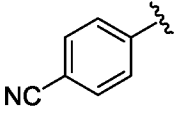
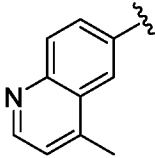
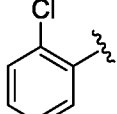
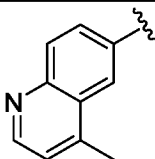
		C	N
		C	N
		N	C
		C	N
		C	N
		N	C
		N	C
		N	C
		C	N
		C	N

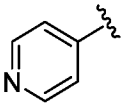
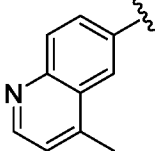
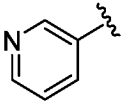
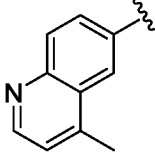
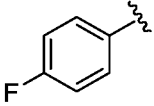
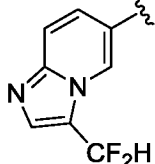
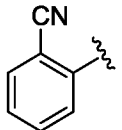
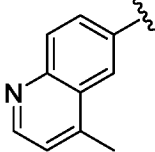
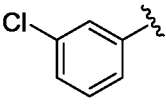
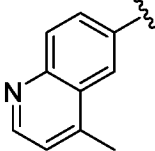
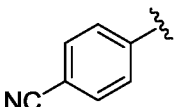
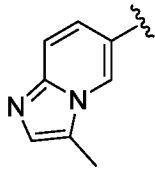
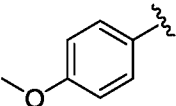
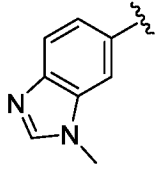
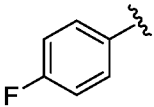
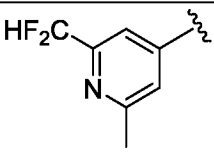
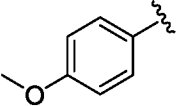
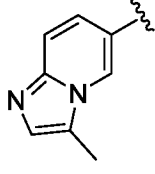
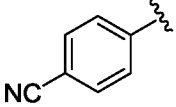
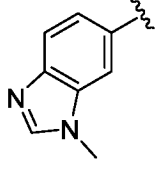
		N	C
		C	N
		N	C
		N	C
		C	N
		N	C
		N	C
		C	N
		C	N
		C	N

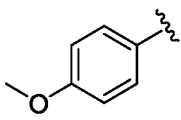
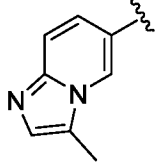
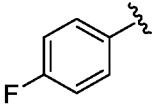
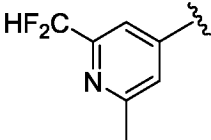
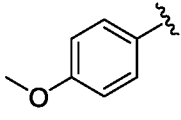
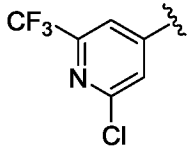
		N	C
		N	C
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N

		C	N
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C

		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C

		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		N	C

		N	C
		N	C
		N	C
		N	C
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		C	N
		N	C

		N	C
		N	C
		N	C

[0040] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из следующего: 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(3-хлор-5-метилфенил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он, 6-(4-фторфенил)-5-(8-метоксихинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(бензо[d]оксазол-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(хинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(4-фторфенил)-5-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(хиназолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(2-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(8-фторхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, (6-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанол, 5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, 5-(3-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(8-хлор-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 7-(4-фторфенил)-8-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(2-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(3-

фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(5-амино-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-8-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он, 7-(4-фторфенил)-8-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 3-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-фенилтетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 8-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 8-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 8-(4-хлорхинолин-6-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 7-(4-фторфенил)-8-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 7-(4-фторфенил)-8-(хинолин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(3-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-фенилтетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(2,4-дифторфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 2-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 4-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 6-(4-метоксифенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-хлорфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(3-хлорфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(2-хлорфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(4-метилхинолин-6-ил)-6-(пиридин-3-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(4-метилхинолин-6-ил)-6-(пиридин-4-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 4-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-N,N-диметилбензамид, 4-(5-амино-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-8-ил)-6-хлорпиколинонитрил и 8-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

[0041] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из следующего: 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(3-хлор-5-метилфенил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он, 6-(4-фторфенил)-5-(8-метоксихинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(бензо[d]оксазол-6-ил)-6-(4-фторфенил)-5-(хинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(4-фторфенил)-5-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-

6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(хиназолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(8-фторхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, (6-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанол, 5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, 5-(3-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(8-хлор-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 7-(4-фторфенил)-8-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(2-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(3-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(5-амино-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-8-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он, 7-(4-фторфенил)-8-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 3-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-фенилтетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 8-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 8-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 8-(4-хлорхинолин-6-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 7-(4-фторфенил)-8-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 7-(4-фторфенил)-8-(хинолин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(3-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-фенилтетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(2,4-дифторфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 2-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 4-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 6-(4-метоксифенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-хлорфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(3-хлорфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(2-хлорфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(4-метилхинолин-6-ил)-6-(пиридин-3-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(4-метилхинолин-6-ил)-6-(пиридин-4-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 4-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-N,N-диметилбензамид, 4-(5-амино-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-8-ил)-6-хлорпиколинонитрил, 8-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(3-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 2-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 6-

(3-хлорфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 4-(8-амино-5-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 5-(2-(дифторметил)-6-метилпиридин-4-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-метоксифенил)-5-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-метоксифенил)-5-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 4-(5-амино-8-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил, 7-(4-метоксифенил)-8-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 8-(2-(дифторметил)-6-метилпиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин и 8-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-(4-метоксифенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

[0042] ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0043] Использование терминов в единственном числе и аналогичных ссылок на единственное число в контексте описания данного изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) должно толковаться охватывающее термины и в единственном, и множественном числе, если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в данном документе просто предназначено для того, чтобы служить кратким способом индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в этот диапазон, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение включается в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Использование любых и всех примеров или примерных формулировок (например, «такой как»), представленных в данном документе, предназначено для лучшей иллюстрации раскрытия в данном документе и не является ограничением объема раскрытия в данном документе, если не указано иное. Никакие формулировки в описании не должны быть истолкованы как указывающие на какой-либо не заявленный элемент как существенный для практической реализации настоящего изобретения.

[0044] Термин «субъект» означает позвоночное животное, включая любого члена класса млекопитающих, в том числе людей и животных, таких как лошадь или собака, и высших приматов. В предпочтительных вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

[0045] Термин «лечить» или «лечение» означает улучшение состояния субъекта, имеющего заболевание или нарушение, описанное в данном документе. Например, лечение рака может относиться к одному или более из уменьшения размера одной или более опухолей у субъекта, уменьшения или отсутствия существенных изменений скорости роста одной или более опухолей у субъекта, уменьшения метастазов у субъекта и увеличения периода ремиссии у субъекта (например, по сравнению с одним или более показателями у субъекта с аналогичным раком, не получающего лечения или получающего другое лечение, или по сравнению с одним или более показателями у того же субъекта до лечения). Дополнительные показатели для оценки ответа на лечение у

субъекта, имеющего заболевание или нарушение, описанное в данном документе, известны в данной области техники.

[0046] Чтобы обеспечить более краткое описание, некоторые из приведенных в данном документе количественных выражений не дополнены термином «около». Понятно, что независимо от того, используется ли термин «около» явным образом или нет, каждое количество, указанное в данном документе, предназначено для ссылки на фактическое заданное значение, а также подразумевается, что оно относится и к приближению к такому заданному значению, которое может быть объективно выведено специалистом в данной области, включая приближения, обусловленные условиями эксперимента и/или измерения для такого заданного значения. В некоторых вариантах осуществления термин «около» применяется в данном документе для обозначения приблизительно, в области, около или вблизи. Если термин «около» используется в сочетании с числовым диапазоном, то он изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже указанных числовых значений. В общем, термин «около» применяется в данном документе для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с отклонением в $\pm 10\%$.

[0047] В контексте данного документа термин «алкил» относится к насыщенным углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, имеющим от одного до двадцати двух атомов углерода, например, от одного до двадцати атомов углерода, или от одного до десяти атомов углерода, или от одного до четырех атомов углерода. Термин С_n означает алкильную группу, имеющую «n» атомов углерода. Например, С₄ алкил относится к алкильной группе, имеющей 4 атомов углерода. С₁-С₆ алкил и С₁-С₆ алкил относится к алкильной группе, имеющей количество атомов углерода, охватывающее полный диапазон (т. е. от 1 до 6 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 1-6, 2-5, 1-5, 3-4, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 атомов углерода). Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил (2-метилпропил), трет-бутил (1,1-диметилэтил), 3,3-диметилпентил и 2-этилгексил.

[0048] В контексте данного документа термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как описано в данном документе, где один или более атомов водорода замещены галогеном (например, фтором, хлором, бромом или йодом). Иллюстративные примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются этим, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил и 1,1-дифторэтил.

[0049] В контексте данного документа термин «алкенил» относится к «алкильной» группе, как определено выше, имеющей от 2 до 22 атомов углерода и содержащей по меньшей мере одну двойную связь. Иллюстративные примеры алкенила включают, но не ограничиваются этим, аллил, винил и тому подобное.

[0050] В контексте данного документа термин «алкинил» относится к «алкильной» группе, как определено выше, имеющей от 2 до 22 атомов углерода и содержащей по меньшей мере одну тройную связь.

[0051] В контексте данного документа термин «циклоалкил» относится к

насыщенной, частично ненасыщенной (но не ароматической) циклической углеводородной группе, содержащей от пяти до семи атомов углерода (например, 5, 6 или 7 атомов углерода). Термин C_n означает циклоалкильную группу, имеющую «n» атомов углерода. Например, C_5 циклоалкил относится к циклоалкильной группе, имеющей 5 атомов углерода в кольце. C_5 - C_8 циклоалкил и C_5 - C_8 циклоалкил относится к циклоалкильным группам, имеющим количество атомов углерода, охватывающее полный диапазон (т. е. от 5 до 8 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 5-6, 6-8, 7-8, 5-7, 5, 6, 7 и 8 атомов углерода). Циклоалкильные группы включают конденсированные, мостиковые и спиро-кольцевые системы. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

[0052] В контексте данного документа термин «гетероциклил» определяется аналогично циклоалкилу, кроме того, что кольцо содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В частности, термин «гетероциклил» относится к кольцу, содержащему в общей сложности от четырех до десяти атомов кольца, в котором 1, 2 или 3 этих атома являются гетероатомами, независимо выбранными из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, а остальные атомы в кольце являются атомами углерода. Неограничивающие примеры гетероциклильных групп включают тетрагидрофуран, азетидинил, азепанил, азиридинил, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, дитетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тиadiaзолинил, тиadiaзолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил и тому подобное. Гетероциклильные группы могут представлять собой насыщенные или частично ненасыщенные кольцевые системы, но не ароматические, и включают группы, в которых атомы углерода, азота и/или серы окислены, например, с образованием оксогруппы ($C=O$), N-оксида или сульфона. Гетероциклильные группы включают конденсированные, мостиковые и спиро-кольцевые системы.

[0053] В контексте данного документа термин «гетероарил» относится к моно- или бициклическому ароматическому кольцу, имеющему в общей сложности от пяти до двенадцати атомов кольца (например, моноциклическое ароматическое кольцо с 5-6 атомами кольца) и содержащему от одного до пяти гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы в ароматическом кольце. Гетероарильные кольца включают группы, в которых атомы углерода, азота и/или серы окислены, например, с образованием оксогруппы ($C=O$), N-оксида или сульфона. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, тиенил, фурил, пиридил, пирролил, оксазолил, хинолил, тиофенил, изохинолил, индолил, триазинил, триазолил, изотиазолил, изоксазолил, имидазолил, бензотиазолил, пиазинил, пиримидинил, тиазолил и тиadiaзолил.

[0054] В контексте данного документа термин «гидрокси» или «гидроксил» относится к группе «-ОН».

[0055] В контексте данного документа термин «циано» относится к атому углерода, связанному тройной связью с атомом азота («-CN»).

[0056] ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0057] Дополнительно в данном документе представлены фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции, как правило, включают фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Таким образом, в данном документе предложены фармацевтические композиции, включающие соединение, описанное в данном документе, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0058] Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех лигандов, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках обоснованного медицинского заключения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

[0059] СПОСОБЫ ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ

[0060] В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования активности одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы, состоящей из A2a, A2b и A1, включающий приведение в контакт одного или более рецепторов с соединением формулы (I), в количестве, достаточном для ингибирования активности рецепторов.

[0061] В некоторых вариантах осуществления активность одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы, состоящей из A2a, A2b и A1, снижается на около 10% до около 95%, например, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% или любое промежуточное значение. В некоторых вариантах осуществления активность одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы, состоящей из A2a, A2b и A1, снижается на от около 10% до около 30%. В некоторых вариантах осуществления активность одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы, состоящей из A2a, A2b и A1, снижается на от около 20% до около 40%. В некоторых вариантах осуществления активность одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы, состоящей из A2a, A2b и A1, снижается на от около 30% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления активность одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы, состоящей из A2a, A2b и A1, снижается на от около 40% до около 60%. В некоторых вариантах осуществления активность одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы, состоящей из A2a, A2b и A1, снижается на от около 50% до около 70%. В некоторых вариантах осуществления активность одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы, состоящей из A2a, A2b и A1,

снижается на от около 60% до около 80%. В некоторых вариантах осуществления активность одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы, состоящей из A2a, A2b и A1, снижается на от около 70% до около 95%.

[0062] В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт происходит *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт происходит *in vivo*.

[0063] СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[0064] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0065] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль.

[0066] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак желудка, рак эндометрия, рак головного мозга, рак печени, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак яичек, рак головы, рак шеи, рак кожи (включая меланому и базальную карциному), рак мезотелиальной выстилки, рак белых кровяных телец (включая лимфому и лейкоз), рак пищевода, рак молочной железы, рак мышц, рак соединительной ткани, рак легких (включая мелкоклеточную карциному легких и немелкоклеточную карциному легких), рак надпочечников, рак щитовидной железы, рак почки, рак костей, глиобластома, мезотелиому, почечно-клеточную карциному, гастральную карциному, саркому (включая саркому Капоши), хориокарциному, базальноклеточный рак кожи или тестикулярную семиному.

[0067] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак желудка, рак эндометрия, рак головного мозга, рак печени, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак яичек, рак головы, рак шеи, рак мезотелиальной выстилки, рак пищевода, рак молочной железы, рак мышц, рак соединительной ткани, мелкоклеточную карциному легких, немелкоклеточную карциному легких, рак надпочечников, рак щитовидной железы, рак почки, рак костей, глиобластома, мезотелиому, почечно-клеточную карциному, гастральную карциному, хориокарциному, базальноклеточный рак кожи или тестикулярную семиному.

[0068] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из меланомы, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легких, лейкоза, опухоли головного мозга, лимфомы, рака яичника, саркомы Капоши, почечно-клеточной карциномы, рака головы и шеи и рака пищевода.

[0069] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечение иммунного заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или

его фармацевтически приемлемой соли.

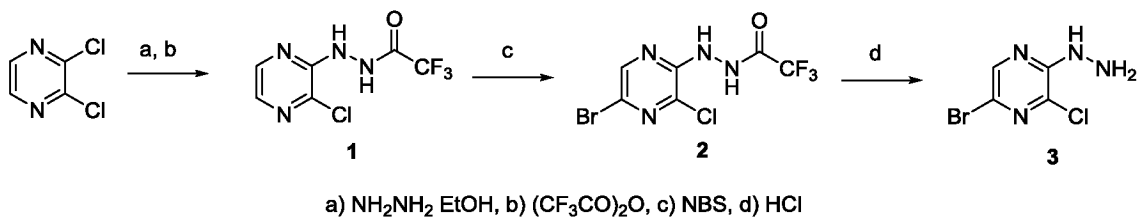
[0070] В некоторых вариантах осуществления иммунное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из SCID, связанного с дефицитом ADA, иммунозависимой почечной недостаточности, астмы, псориаза, колита, панкреатита, аллергий, фиброза, анемии, фибромиалгии, болезни Альцгеймера, застойной сердечной недостаточности, инсульта, стеноза аортального клапана, артериосклероза, остеопороза, болезни Паркинсона, инфекций, язвенного колита, аллергического контактного дерматита и других экзем, системного склероза и рассеянного склероза.

[0071] В некоторых вариантах осуществления иммунное заболевание или нарушение представляет собой SCID, связанный с дефицитом ADA.

[0072] СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ (I)

[0073] В некоторых вариантах осуществления соединения **3**, описанное в данном документе, получали как описано на схеме А.

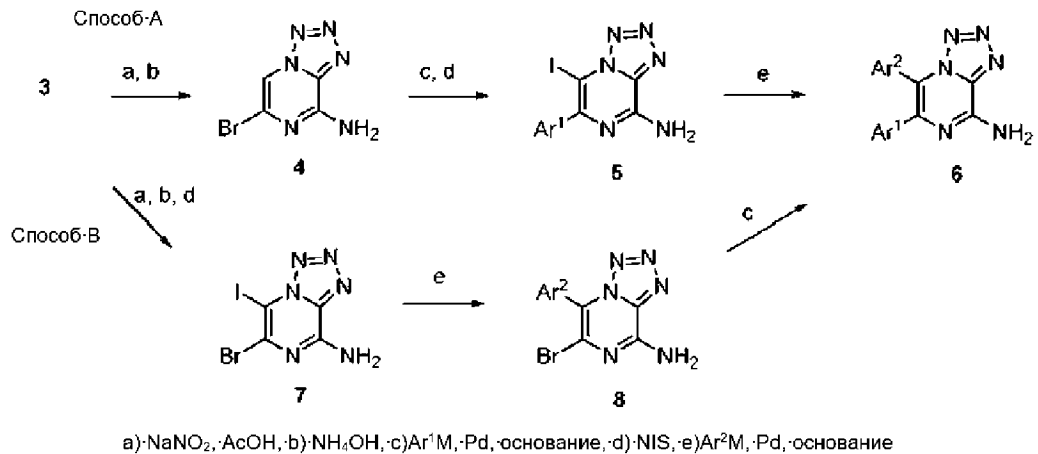
Схема А



[0074] Промежуточное соединение **3** можно получить путем синтеза, описанным на схеме А. Коммерчески доступный 2,3-дихлорпирозин подвергается реакции нуклеофильного ароматического замещения ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) гидразином в присутствии органического основания, такого как *N,N*-диизопропилетиламин, с получением аддукта гидразинилпирозина, который впоследствии превращался в соединение **1** путем обработки трифторуксусным ангидридом. Бромирование соединения **1** с помощью NBS региоселективно приводит к пара-положению электронодонорной группы. Удаление трифторацетильной группы в **2** обработкой HCl обеспечивает получение соединения **3**.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают как описано на схеме В.

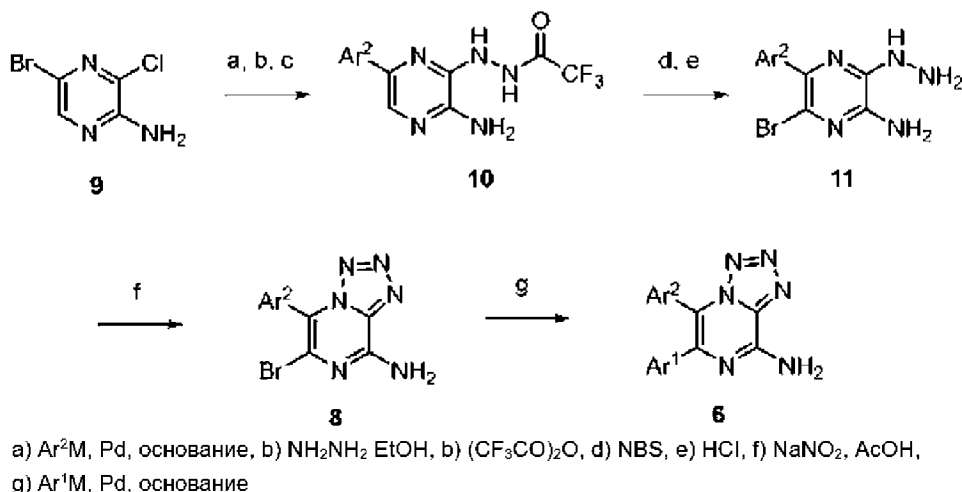
Схема В



[0076] Соединение **6** можно получить путем синтеза, описанным на схеме В. Реакция конденсации **3** с NaNO_2 в присутствии AcOH обеспечивает получение 6-бром-8-хлортетразоло[1,5-а]пиразина, который впоследствии превращался в соединение **4** путем реакции нуклеофильного ароматического замещения ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) с помощью NH_4OH . Далее группу Ar^1 вводят в реакцию кросс-сочетания, такую как стандартная реакция Сузуки (M представляет собой $\text{B}(\text{OR})_2$), Стилле (M представляет собой $\text{Sn}(\text{алкил})_3$) или Негиши (M представляет собой Zn-hal), и затем обработкой NIS **вводят йод**. Наконец, соединение **6** получают путем одной из реакций кросс-сочетания, описанных на стадии с. Соединение **6** также может быть синтезировано в порядке альтернативной последовательности, как описано в способе В.

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают как описано на схеме С.

Схема С

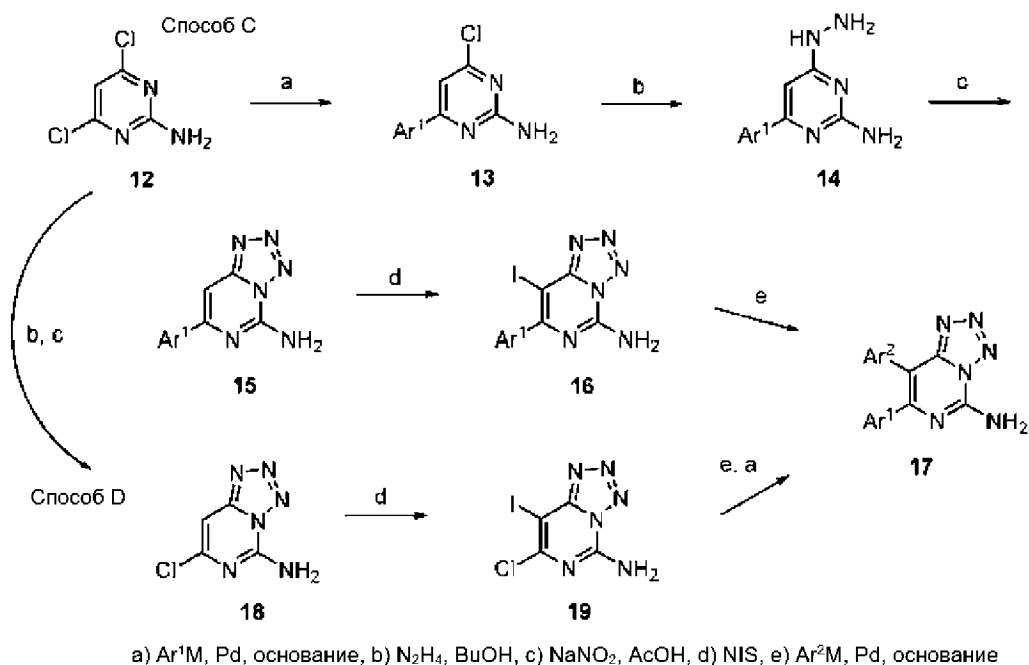


[0078] Соединение **6** может быть альтернативно получено путем синтеза, описанным на схеме С. Преобразование коммерчески доступного **9** в **10** осуществляли тристадийной последовательностью: реакцией сочетания, катализируемой переходными металлами, нуклеофильным ароматическим замещением ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) гидразином и защитой гидразинила трифторацетильной группой. Далее, бромированием NBS с последующим

снятием защиты получают соединение **11**. Реакцией конденсации **11** с NaNO_2 в присутствии AcOH получают тетразоло[1,5-а]пирозин (**8**), который преобразовывается в **6** способом, аналогичным описанному на стадии с, схема В.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают как описано на схеме D.

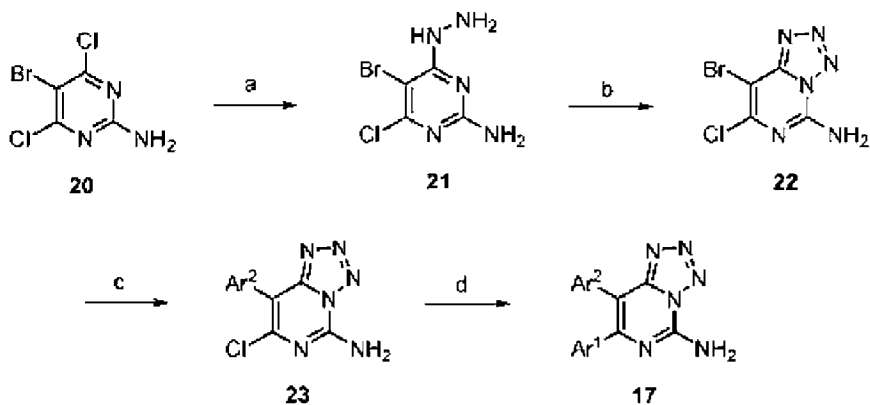
Схема D



[0080] Соединение **17** можно получить путем синтеза, описанным на схеме D. Преобразование коммерчески доступного **12** в **13** осуществляют реакцией сочетания, катализируемой переходными металлами, как описано на стадии с, схема В. Реакцией нуклеофильного ароматического замещения ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) соединения **13** гидразином в присутствии органического основания получают соединение **14**. Этот аддукт подвергают реакции конденсации с NaNO_2 в присутствии AcOH с получением тетразоло[1,5-с]пиримидина (**15**), с последующим йодированием до **16** путем обработки NIS. Впоследствии, **17** можно получить способом, аналогичным описанному на стадии е, схема В. Соединение **17** также может быть синтезировано в порядке альтернативной последовательности, как описано в способе D.

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают как описано на схеме E.

Схема E



a) N_2H_4 , BuOH , b) NaNO_2 , AcOH , c) Ar^2M , Pd, основание, d) Ar^1M , Pd, основание

[0082] Соединение **17** также можно получают способом, аналогичным описанному в схеме E. Соединение **21** получали реакцией нуклеофильного ароматического замещения ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) между коммерчески доступным **20** и гидразином. Далее, реакцией конденсации с NaNO_2 в присутствии AcOH получают дигалогентетразоло[1,5-с]пиримидин (**22**). Затем промежуточный дигалоген подвергают последовательной реакции сочетания, катализируемой переходными металлами, с получением **17**.

ПРИМЕРЫ

Сокращения:

DIEA: N, N-диизопропилэтиламин;

DMCO: диметилсульфоксид;

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид;

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$: дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II);

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \text{CHCl}_3$: трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ

CuCl : хлорид меди(I);

PdAMphos : бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II);

TBAF: фторид тетра-н-бутиламмония;

$\text{P}(\text{t-Bu})_3$: три-трет-бутилфосфин;

HBF_4 : тетрафтороборная кислота;

DBU: 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;

Преп.-ВЭЖХ: препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография;

ТСХ: тонкослойная хроматография

TFA: трифторуксусная кислота

CH_3CN : ацетонитрил;

MeOD : дейтерированный метанол;

CDCl_3 : дейтерированный хлороформ

DME: 1,2-диметоксиэтан;

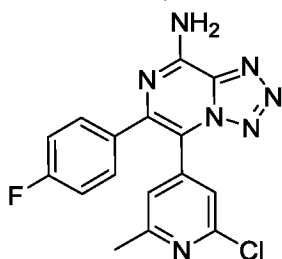
EtOAc/EA : этилацетат;

NaOAc : ацетат натрия;

Cs_2CO_3 : карбонат цезия
 Na_2CO_3 : карбонат натрия
 K_2CO_3 : карбонат калия
 Na_2SO_4 : сульфат натрия
 K_3PO_4 : трикалийфосфат
 p-TsOH: p-толуолсульфоновая кислота;
 NaNO_2 : нитрат натрия;
 KI: йодид калия;
 THF: тетрагидрофуран;
 NBS: N-бромсукцинимид;
 NIS: N-йодосукцинимид;
 NH_4OH : гидроксид аммония;
 Br_2 : бром;
 LiAlH_4 : алюмогидрид лития;
 NaBH_4 : боргидрид натрия;
 TEA: триметиламин;
 EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;
 ч: часы;
 ч: час.

Синтез соединений

Пример 1. 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пирозин-8-амин (1-1)



[0083] Стадия 1-1, получение 2-хлор-3-гидразинилпиразина: В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2,3-дихлорпиразин (10 г, 67,6 ммоль), гидразингидрат (6,76 г, 135 ммоль) и этанол (40 мл). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Ход реакции отслеживали с помощью ТСХ (EtOAc/петролейный эфир= 2:1). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (30 мл × 2) и высушивали с получением 8,4 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 145,0.

[0084] Стадия 1-2, получение N'-(3-хлорпиразин-2-ил)-2,2,2-трифторацетогидразида: В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 2-хлор-3-гидразинилпиразин (20 г, 140 ммоль) и THF (180 мл). К указанному выше раствору на ледяной бане по каплям добавляли раствор трифторуксусного ангидрида (35 г, 170 ммоль)

в THF (20 мл) в атмосфере безводного N_2 . Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при $0^\circ C$. Ход реакции отслеживали с помощью ТСХ (EtOAc/петролейный эфир= 1/2). Реакционную смесь разводили водой и затем экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 29,7 г (89%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 241,0.

[0085] Стадия 1-3, получение N'-(5-бром-3-хлорпиразин-2-ил)-2,2,2-трифторацетогидразида: В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали N'-(3-хлорпиразин-2-ил)-2,2,2-трифторацетогидразид (17 г, 71 ммоль) и $CHCl_3$ (200 мл). К указанному выше раствору добавляли NBS (19 г, 110 ммоль) при $0^\circ C$. Полученную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 1 ч. Ход реакции отслеживали с помощью ТСХ (EtOAc/петролейный эфир=1/2). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с 20% EtOAc в петролейном эфире с получением 17,7 г (76%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 319,0.

[0086] Стадия 1-4, получение 5-бром-3-хлор-2-гидразинилпиразина: В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали N'-(5-бром-3-хлорпиразин-2-ил)-2,2,2-трифторацетогидразид (17 г, 53 ммоль), концентрированную HCl (35 мл) и этанол (100 мл). Полученную смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 4 ч. Реакционную смесь затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и нейтрализовали с помощью Na_2CO_3 . Затем смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с 20% EtOAc в петролейном эфире с получением 9,0 г (72%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 222,9.

[0087] Стадия 1-5, получение 6-бром-8-хлортетразоло[1,5-а]пиразина: В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 5-бром-3-хлор-2-гидразинилпиразин (200 мг, 0,895 ммоль) и AcOH (1 мл). К указанной выше смеси по каплям добавляли раствор $NaNO_2$ (68 мг, 0,985 ммоль) в воде (0,5 мл) при $10^\circ C$. Полученную смесь перемешивали при $10^\circ C$ в течение 1 с, и при перемешивании продукт выпадал в осадок. Кристаллическое твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOH (10 мл) и сушили с получением 150 мг (70%) указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 234,0.

[0088] Стадия 1-6, получение 6-бромтетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин: В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 6-бром-8-хлортетразоло[1,5-а]пиразин (20 мг, 85 мкмоль) и NH_4OH (5 мл). Полученную смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение 2 ч, и во время реакции образовывался продукт в виде твердого вещества. Реакционную смесь охлаждали до кт и фильтровали с получением 10 мг (53%) указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 215,0.

[0089] Стадия 1-7, получение 6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пирозин-8-амина: К раствору 6-бромтетразоло[1,5-а]пирозин-8-амина (2,16 г, 10,1 ммоль) в 1,4-диоксане/Н₂O (3:1, 16 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (1,41 г, 10,1 ммоль, 1 экв.), Pd(PPh₃)₄ (1,17 г, 1,01 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат калия (2,79 г, 20,2 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь продували безводным N₂ в течение 5 мин и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (2,0 г, выход 87%). ЖХМС (M+H)⁺: 231,0.

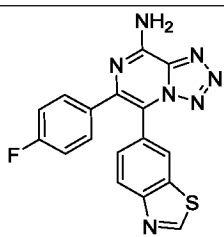
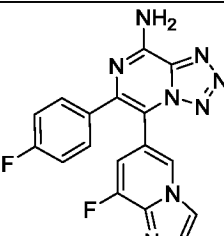
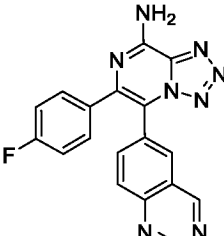
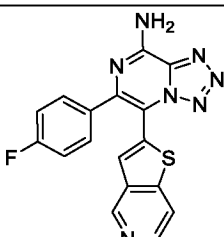
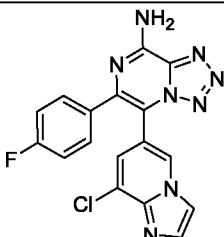
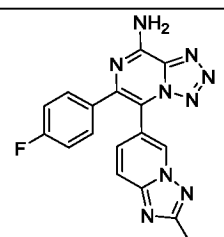
[0090] Стадия 1-8, получение 6-(4-фторфенил)-5-иодотетразоло[1,5-а]пирозин-8-амина: В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 6-(4-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-8-амин (280 мг, 1,22 ммоль) и DMF (5 мл). После охлаждения до 0°C реакционную смесь обрабатывали NIS (231 мг, 1,34 ммоль) одной порцией. Смесь медленно нагревали до кт и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, и концентрировали досуха при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (310 мг, выход 66%). ЖХМС (M+H)⁺: 357,3.

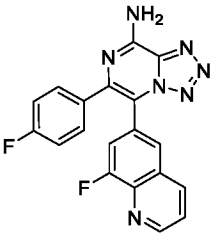
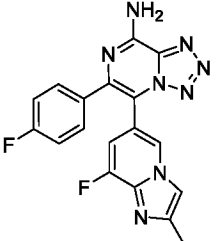
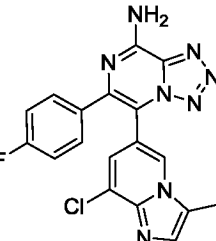
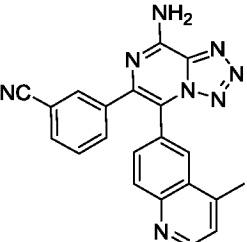
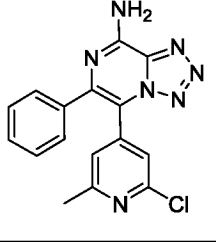
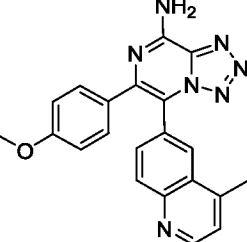
[0091] Стадия 1-9, получение 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пирозин-8-амина: К раствору 6-(4-фторфенил)-5-иодотетразоло[1,5-а]пирозин-8-амина (300 мг, 842 мкмоль, 1 эквив.) в 1,4-диоксане/Н₂O (3:1, 16 мл) добавляли 2-хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (320 мг, 1,26 ммоль, 1,5 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (54,8 мг, 84,2 мкмоль, 0,1 экв.) и карбонат цезия (233 мг, 1,68 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь продували с помощью N₂ в течение 5 мин и перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до кт, гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением неочищенного продукта. Смесь дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Xselect CSH OBD C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 17% - 47% (об./об.) CH₃CN и Н₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (25,4 мг, выход 8,5%). ЖХМС (M+H)⁺: 356,05. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 8,43 (с, 2H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,26-7,15 (м, 2H), 2,43 (с, 3H).

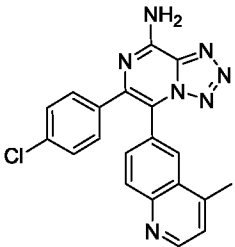
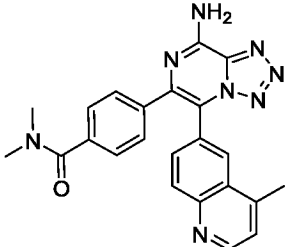
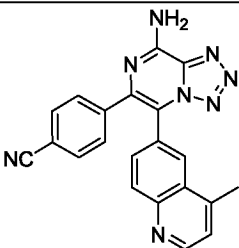
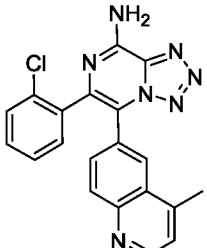
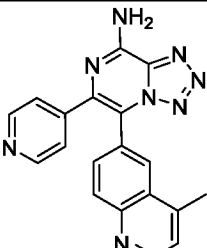
[0092] Следующие соединения получали способом, аналогичным описанному в

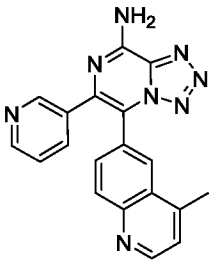
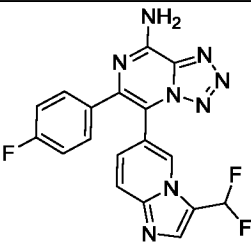
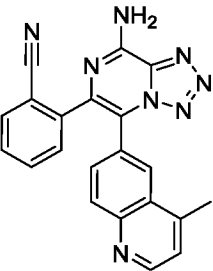
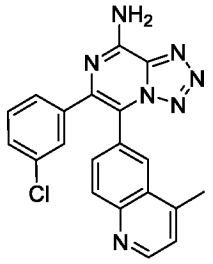
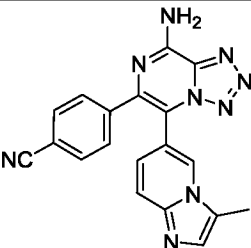
Примере 1, с соответствующими заменами реагентов и субстратов на разных стадиях:

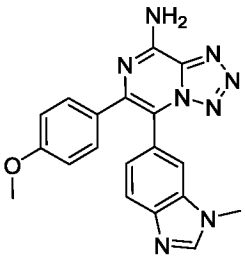
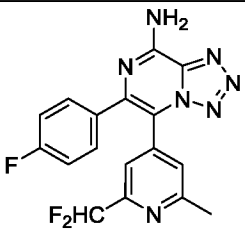
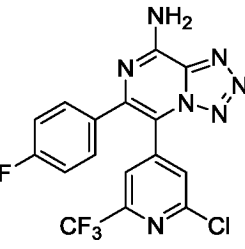
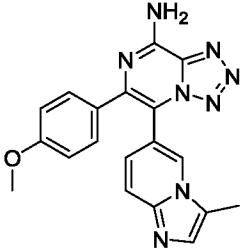
Соед. №	Структура соед	МС (М+Н) ⁺	¹ Н ЯМР
1-2		356,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,31 (с, 2H), 7,59-7,46 (м, 2H), 7,40-7,26 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 2,34 (с, 3H).
1-3		355,0	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,24 (с, 2H), 7,44-7,29 (м, 4H), 7,26-7,11 (м, 3H), 2,28 (с, 3H).
1-8		348,1	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,13 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,38 (с, 2H), 7,94 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 7,74-7,64 (м, 1H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,16 (т, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H).
1-9		347,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,70 (с, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,69-7,60 (м, 2H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,27-7,12 (м, 3H).
1-10		348,0	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,85 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,85 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 3H), 7,15-7,05 (м, 2H).
1-11		358,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,97 (дд, <i>J</i> =4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,35 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 8,27 (с, 2H), 8,13 (д, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H), 8,06 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,76 (дд, <i>J</i> =8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,58 (дд, <i>J</i> =8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 2H), 7,15-7,04 (м, 2H).

1-12		363,9	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,50 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 8,13 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,56 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 7,10 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H).
1-14		365,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (с, 1H), 8,34 (с, 2H), 8,14 (д, <i>J</i> =3,1 Гц, 1H), 7,69 (д, <i>J</i> =1,2 Гц, 1H), 7,56-7,43 (м, 2H), 7,29 (дд, <i>J</i> =11,8, 1,3 Гц, 1H), 7,24-7,11 (м, 2H).
1-15		359,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,62 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,36-8,30 (м, 3H), 8,11-7,96 (м, 2H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,16-7,03 (м, 2H).
1-16		364,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,45 (шир. с, 1H), 8,71-8,41 (м, 2H), 8,50 (с, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,31-7,14 (м, 2H).
1-17		380,9	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,64 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,67 (д, <i>J</i> =1,2 Гц, 1H), 7,53 (д, <i>J</i> =1,2 Гц, 1H), 7,40-7,49 (м, 2H), 7,15 (т, <i>J</i> =9,0 Гц, 2H).
1-18		362,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,98 (с, 1H), 8,35 (с, 2H), 7,79 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 7,63 (д, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,16 (т, <i>J</i> =8,9 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H).

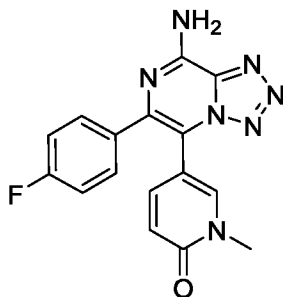
1-19		376,1	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,02 (дд, <i>J</i> =4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,41 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 8,33 (с, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,76-7,62 (м, 2H), 7,49-7,36 (м, 2H), 7,12 (т, <i>J</i> =8,9 Гц, 2H).
1-21		379,1	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,42 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 7,84 (д, <i>J</i> =3,1 Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,28 -7,11 (м, 3H), 2,35 (с, 3H).
1-24		395,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,41 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 7,54-7,42 (м, 4H), 7,15 (т, <i>J</i> =8,9 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H).
1-31		379,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,86-8,76 (м, 1H), 8,35 (с, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,06 (дд, <i>J</i> =8,8, 3,0 Гц, 1H), 7,91-7,70 (м, 3H), 7,6 -7,54 (м, 1H), 7,51-7,32 (м, 2H), 2,50 (с, 3H).
1-32		338,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,41 (с, 2H), 7,39-7,30 (м, 7H), 2,42 (с, 3H).
1-38		384,1	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,81 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 8,27-8,16 (м, 3H), 8,03 (д, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 7,77 (дд, <i>J</i> =8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 1H), 7,37-7,26 (м, 2H), 6,85-6,75 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,53 (с, 3H).

1-39		388,0	(300 МГц, ДМСО d_6) δ 8,79 (с, 1H), 8,27 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,82-7,73 (м, 1H), 7,44-7,26 (м, 5H), 2,50 (с, 3H).
1-40		425,1	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82-8,77 (м, 1H), 8,27 (с, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,02 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,87-7,78 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 3H), 7,25-7,12 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,44 (с, 3H).
1-44		379,0	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 8,35 (с, 2H), 8,20 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,78-7,69 (м, 2H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,42 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H).
1-45		388,0	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,77 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,36 (с, 2H), 8,07-7,89 (м, 3H), 7,38-7,15 (м, 5H), 2,43 (с, 3H).
1-46		355,0	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 8,49-8,41 (м, 2H), 8,40-8,34 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,07 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,88-7,79 (м, 1H), 7,46-7,38 (м, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 2,49 (с, 3H).

1-47		355,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,81 (д, <i>J</i> =4,3 Гц, 1H), 8,51-8,39 (м, 2H), 8,38-8,32 (м, 2H), 8,19 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 7,88-7,73 (м, 2H), 7,45-7,37 (м, 1H), 7,37-7,26 (м, 1H), 2,49 (с, 3H).
1-48		397,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (с, 1H), 8,33 (с, 2H), 8,03-7,95 (м, 1H), 7,82 (д, <i>J</i> =9,4 Гц, 1H), 7,58-7,38 (м, 4H), 7,22-7,10 (м, 2H).
1-49		379,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,79 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 8,48 (с, 2H), 8,08-7,97 (м, 2H), 7,91-7,77 (м, 2H), 7,68-7,46 (м, 3H), 7,39 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H).
1-50		388,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,81 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,05 (д, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 7,87-7,78 (м, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,42 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 1H), 7,28-7,16 (м, 2H), 2,49 (с, 3H).
1-51		368,1	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,44 (с, 1H), 8,37 (с, 2H), 7,79 (д, <i>J</i> =8,1 Гц, 2H), 7,62 (дд, <i>J</i> =8,6, 2,8 Гц, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H).

1-53		373,1	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,29 (с, 1H), 8,09 (с, 2H), 7,81(с, 1H), 7,67 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 2H), 7,18 (дд, <i>J</i> =8,3, 1,6 Гц, 1H), 6,83-6,74 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,68 (с, 3H).
1-54		372,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,43 (с, 2H), 7,51 (д, <i>J</i> =14,9 Гц, 2H), 7,42-7,31 (м, 2H), 7,25-7,14 (м, 2H), 6,82 (т, <i>J</i> =54,8 Гц, 1H), 3,34 (с, 3H).
1-55		410,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,64 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,48-7,35 (м, 2H), 7,31-7,18 (м, 2H).
1-56		373,1	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,46 (с, 1H), 8,21 (с, 2H), 7,60 (д, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 7,51-7,36 (м, 3H), 7,20 (д, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6,86 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

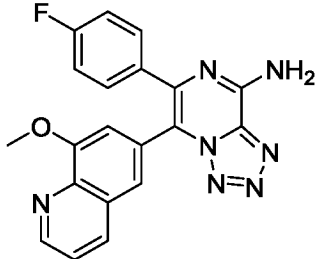
Пример 2. 5-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он (1-4)



[0093] Стадия 2-1, получение 5-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-она. Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 1-9, **Примера 1.** Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки YMC-Actus Triart C18 ExRS 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 49% - 79% (об./об.) CH₃CN и H₂O с

10 ммоль/л NH_4HCO_3) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 338,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21 (с, 2H), 7,89 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,56-7,46 (м, 2H), 7,39 (дд, *J*=9,4, 2,6 Гц, 1H), 7,23 (т, 2H), 6,45 (д, *J*=9,4 Гц, 1H), 3,40 (с, 3H).

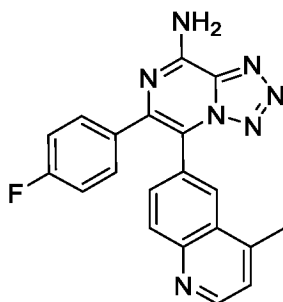
Пример 3. 6-(4-фторфенил)-5-(8-метоксихинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин (1-5)



[0094] Стадия 3-1, получение (8-метоксихинолин-6-ил)бороновой кислоты: В высушенную пламенем круглодонную колбу объемом 100 мл помещали триизопропилборат (94,8 мг, 504 мкмоль), 6-бром-8-метоксихинолин (100 мг, 420 мкмоль) и THF (10 мл). Смесь охлаждали до -78°C, и 1,6 М n-BuLi (0,32 мл, 504 мкмоль) по каплям добавляли к реакции в течение 1 ч в инертной атмосфере. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -78°C и затем нагревали до -20°C. Реакционную смесь обрабатывали 2,0 н. HCl (5 мл), нагревали до кт, и концентрировали при пониженном давлении до образования осадка. Путем фильтрации получали неочищенный продукт в виде соли HCl. Его дополнительно очищали на колонке C18 с обращенной фазой (элюент: 5% - 10% (об./об.) CH₃CN и H₂O) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (60 мг, 70% выход). ЖХМС (M+H)⁺: 204,05.

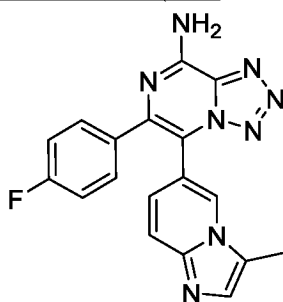
[0095] Стадия 3-2, получение 6-(4-фторфенил)-5-(8-метоксихинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин: Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 1-9, **Примера 1**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки YMC-Actus Triart C18 ExRS 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 49% - 79% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH_4HCO_3) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 388,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,32-8,24 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,11 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H).

Пример 4. 6-(4-фторфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин (1-6)



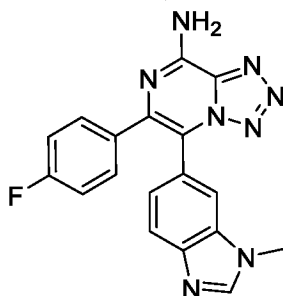
[0096] Стадия 4-1, получение 6-(4-фторфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин: (4-метилхинолин-6-ил)бороновую кислоту синтезировали, исходя из 6-бром-4-метилхинолина, как описано на стадии 3-1, **Примера 3**. Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 1-9, **Примера 1**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки YMC-Actus Triart C18 ExRS 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 49% - 79% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 372,05. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83-8,74 (м, 1H), 8,21-8,13 (м, 1H), 8,06-7,98 (м, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 3H), 7,14-7,02 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), -NH₂ не наблюдали.

Пример 5. 6-(4-фторфенил)-5-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин (1-7)



[0097] Стадия 5-1, получение 6-(4-фторфенил)-5-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин: Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 1-9, **Примера 1**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep OBD C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 19% - 49% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 361,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (с, 1H), 8,27 (с, 2H), 7,59 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,52-7,39 (м, 3H), 7,26-7,07 (м, 3H), 2,33 (с, 3H).

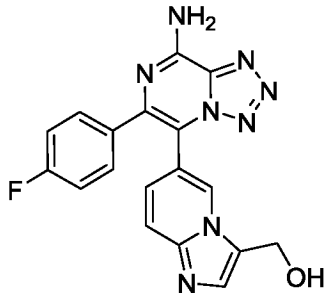
Пример 6. 6-(4-фторфенил)-5-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин (1-13)



[0098] Стадия 6-1, получение 6-(4-фторфенил)-5-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин: Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 1-9, **Примера 1**. Неочищенный продукт очищали на колонке C18 с обращенной фазой (элюент: 30% - 50% (об./об.) ACN и вода с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта в виде

белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 361,05. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,29 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,67 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,33 (м, 2H), 7,19 (дд, *J*=8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,15-7,00 (м, 2H), 3,79 (с, 3H).

Пример 7. (6-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанол (1-20)



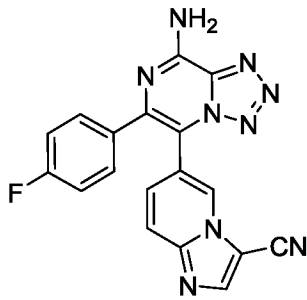
[0099] Стадия 7-1, получение (6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанола: К раствору 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида (900 мг, 4 ммоль) в MeOH/DCM/H₂O (8/2/2 мл) по каплям добавляли NaBH₄ (302 мг, 8 ммоль) при 0°C в атмосфере безводного N₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (800 мг, выход 88%). ЖХМС (M+H)⁺: 227,1.

[0100] Стадия 7-2, получение (3-(гидроксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)бороновой кислоты: К раствору (6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанола (200 мг, 881 мкмоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (447 мг, 1,76 ммоль), PdCl₂ (64,4 мг, 88,1 мкмоль) и KOAc (170 мг, 1,76 ммоль). Реакционную смесь продували безводным N₂ и перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до кт, фильтровали и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (119 мг, выход 70%). ЖХМС (M+H)⁺: 193,2.

[0101] Стадия 7-3, получение (6-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанола: Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 1-9, **Примера 1**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep OBD C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 15% - 41% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 377,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,54 (с, 1H), 7,64 (д, *J*=9,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,43-7,52 (м, 2H), 7,29 (дд, *J*=9,3, 1,7 Гц, 1H), 7,14 (т, *J*=9,0, 2,5 Гц,

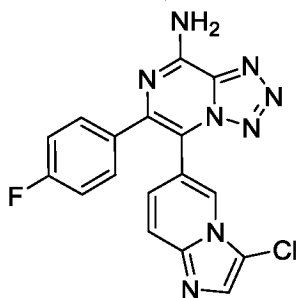
2H), 4,67 (с, 2H), -NH₂ не наблюдали.

Пример 8. 6-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил (1-22)



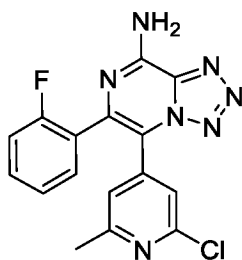
[0102] Стадия 8-1, получение 6-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрила: Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 1-9, **Примера 1**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep OBD C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 15% - 41% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 372,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,36 (с, 2H), 7,91 (дд, *J*=9,2, 1,0 Гц, 1H), 7,56-7,44 (м, 3H), 7,21-7,10 (м, 2H).

Пример 9. 5-(3-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин (1-23)



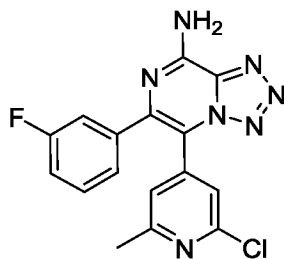
[0103] Стадия 9-1, получение 5-(3-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин: (3-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)бороновую кислоту синтезировали, исходя из 6-бром-3-хлоримидазо[1,2-а]пиридина, как описано на стадии 3-1, **Примера 3**. Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 1-9, **Примера 1**. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep OBD C18 Column 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 31% - 43% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 381,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,55 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,72 (д, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J*=8,6, 5,7 Гц, 2H), 7,37-7,28 (м, 1H), 7,15 (т, *J*=8,8 Гц, 2H).

Пример 10. 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(2-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин (1-26)



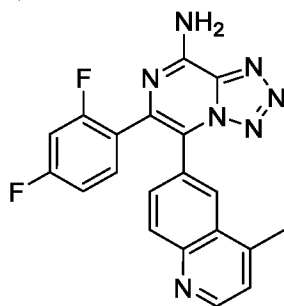
[0104] Стадия 10-1, получение 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(2-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амина. Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для синтеза **Примера 1**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep OBD C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 27% - 52% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 356,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,49 (с, 2H), 7,54-7,42 (м, 2H), 7,32-7,14 (м, 4H), 2,40 (с, 3H).

Пример 11. 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(3-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин (1-27)



[0105] Стадия 11-1, получение 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(3-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амина. Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для синтеза **Примера 1**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep OBD C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 29% - 54% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 356,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,46 (с, 2H), 7,44 -7,33 (м, 3H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,16-7,07 (м, 1H), 2,44 (с, 3H).

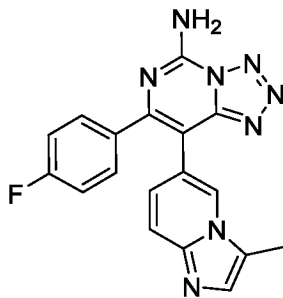
Пример 12. 6-(2,4-дифторфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин (1-43)



[0106] Стадия 12-1, получение 6-(2,4-дифторфенил)-5-(4-метилхинолин-6-

ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин: Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для синтеза **Примера 1**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep OBD C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 25% - 46% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 390,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,36 (с, 2H), 8,09-7,99 (м, 2H), 7,92-7,82 (м, 1H), 7,63-7,49 (м, 1H), 7,39 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,22-7,07 (м, 2H), 2,46 (с, 3H).

Пример 13. 7-(4-фторфенил)-8-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин (1-25)



[0107] Стадия 13-1, получение 4-хлор-6-(4-фторфенил)пиримидин-2-амин: К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амин (10 г, 61 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане/H₂O (20/1, 210 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (3,4 г, 24 ммоль, 0,4 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (2,2 г, 3 ммоль, 0,05 экв.) и K₂CO₃ (17 г, 0,12 моль, 2 экв.). Реакционную смесь продували безводным N₂ и затем перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, гасили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (500 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,0 г, выход 14,6%). ЖХМС (M+H)⁺: 224,2.

[0108] Стадия 13-2, получение 4-(4-фторфенил)-6-гидразинилпиримидин-2-амин: К раствору 4-хлор-6-(4-фторфенил)пиримидин-2-амин (1,0 г, 4 ммоль, 1 экв.) в BuOH (10 мл) добавляли N₂H₄·H₂O (1,2 г, 0,03 моль, 6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до кт, гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,9 г, выход 90%). ЖХМС (M+H)⁺: 220,05.

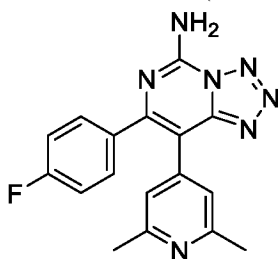
[0109] Стадия 13-3, получение 7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин: К раствору 4-(4-фторфенил)-6-гидразинилпиримидин-2-амин (700 мг, 3,19 ммоль, 1 экв.) в AcOH/H₂O (1/1, 10 мл) добавляли NaNO₂ (242 мг, 3,51 ммоль, 1,1 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (500 мг, выход 68%). ЖХМС (M+H)⁺: 231,1.

[0110] Стадия 13-4, получение 7-(4-фторфенил)-8-иодотетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амина: К раствору 7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амина (200 мг, 869 мкмоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NIS (293 мг, 1,3 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере N₂, гасили водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (190 мг, выход 62%). ЖХМС (M+H)⁺: 356,9.

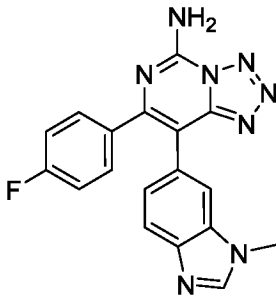
[0111] Стадия 13-5, получение 7-(4-фторфенил)-8-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амина: К раствору 7-(4-фторфенил)-8-иодотетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амина (190 мг, 534 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане/H₂O (3/1, 12 мл) добавляли 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (165 мг, 640 мкмоль, 1,5 экв.), Pd(dtbpf)Cl₂ (34,8 мг, 53,4 мкмоль, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (226 мг, 1,07 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь продували безводным N₂ в течение 5 мин, и затем перемешивали при 60°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до кт, гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep C18 OBD Column 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 15% - 40% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20,7 мг, выход 11%). ЖХМС (M+H)⁺: 361,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82-8,78 (м, 2H), 8,32 (с, 1H), 7,58-7,44 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,28-7,13 (м, 2H), 6,94 (д, J=9,3, 1H), 2,38 (д, J=1,0 Гц, 3H).

Пример 14. 8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин (1-28)



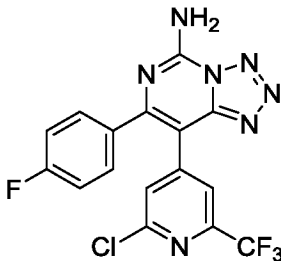
[0112] Стадия 14-1, получение 8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амина: Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 13-5, **Примера 13**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep OBD C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 33% - 63% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 336,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (с, 2H), 7,43 (дд, J=8,7, 5,6 Гц, 2H), 7,19 (дд, J=10,2, 7,5 Гц, 2H), 6,97 (с, 2H), 2,36 (с, 6H).

Пример 15. 7-(4-фторфенил)-8-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин (1-30)



[0113] Стадия 15-1, получение 7-(4-фторфенил)-8-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амина: Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 13-5, **Примера 13**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep OBD C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 33% - 53% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 361,1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (с, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,64-7,50 (м, 2H), 7,40 (дд, J=8,8, 5,6 Гц, 2H), 7,14-6,95 (м, 3H), 3,77 (с, 3H).

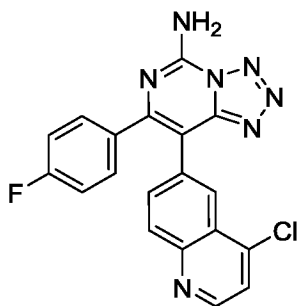
Пример 16. 8-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин (1-34)



[0114] Стадия 16-1, получение 8-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амина: Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 13-5, **Примера 13**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep OBD C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 19% - 35% (об./об.) CH₃CN и H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 410,0. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,25-8,97 (м, 2H), 7,79 (с,

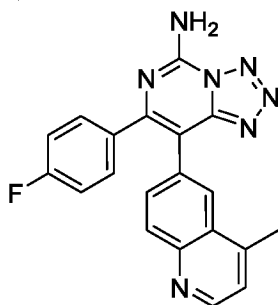
1H), 7,65 (с, 1H), 7,45 (дд, $J=8,8, 5,5$ Гц, 2H), 7,25 (т, $J=8,8$ Гц, 2H).

Пример 17. 8-(4-хлорхинолин-6-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин (1-35)



[0115] Стадия 17-1, получение 8-(4-хлорхинолин-6-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амина: 4-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хинолин синтезировали, исходя из 6-бром-4-хлорхинолина, как описано на стадии 7-2, **Примера 7**. Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 13-5, **Примера 13**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep OBD C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 28% - 53% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 ммоль/л NH_4HCO_3) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 392,0. ¹H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,93-8,72 (м, 3H), 8,28 (с, 1H), 8,02 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=8,8, 5,5$ Гц, 2H), 7,12 (т, $J=8,9$ Гц, 2H).

Пример 18. 7-(4-фторфенил)-8-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин (1-36)

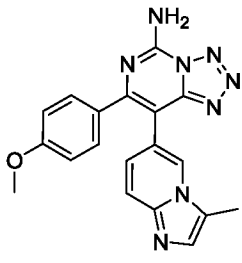
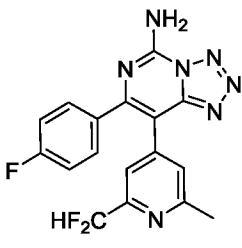
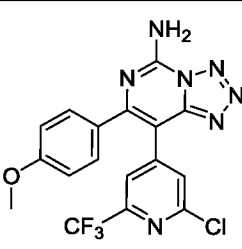


[0116] Стадия 18-1, получение 7-(4-фторфенил)-8-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амина: Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным на стадии 13-5, **Примера 13**. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки XBridge Prep OBD C18 150 мм x 30 мм x 5 мкм (элюент: 29% - 51% (об./об.) CH_3CN и H_2O с 10 ммоль/л NH_4HCO_3) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 372,0. ¹H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,82-8,72 (м, 3H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=8,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,50-7,35 (м, 3H), 7,14 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,54-2,51 (м, 3H).

[0117] Следующие соединения получали способом, аналогичным описанному в

Примере 13, с соответствующими заменами реагентов и субстратов на разных стадиях:

Соед. №	Структура соед	МС (М+Н) ⁺	¹ Н ЯМР
1-29		338,1	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,69 (с, 2Н), 7,84 (д, <i>J</i> =2,6 Гц, 1Н), 7,61-7,51 (м, 2Н), 7,30-7,19 (м, 2Н), 7,10 (дд, <i>J</i> =9,4, 2,6 Гц, 1Н), 6,34 (д, <i>J</i> =9,4 Гц, 1Н), 3,44 (с, 3Н).
1-33		356,1	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,96-8,90 (м, 2Н), 7,47-7,37 (м, 2Н), 7,27-7,14 (м, 4Н), 2,38 (с, 3Н).
1-37		358,1	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,90 (дд, <i>J</i> =4,3, 1,7 Гц, 1Н), 8,33 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,93 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1Н), 7,57-7,50 (м, 2Н), 7,43 (дд, <i>J</i> =8,7, 5,6 Гц, 2Н), 7,11 (т, <i>J</i> =8,9 Гц, 2Н). -NH ₂ не наблюдали.
1-41		367,0	(300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,82 (с, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,65-7,48 (м, 2Н), 7,11(т, <i>J</i> =8,9 Гц, 2Н).
1-42		347,1	(300 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,22 (с, 1Н), 7,71-7,58 (м, 2Н), 7,54-7,43 (м, 2Н), 7,18-7,26 (м, 1Н), 6,91 (т, <i>J</i> =8,8 Гц, 2Н).
1-52		368,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,75 (с, 2Н), 8,23 (с, 1Н), 7,75 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 2Н), 7,63 (с, 1Н), 7,51-7,45 (м, 3Н), 6,94 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1Н), 3,78 (с, 3Н).

1-57		373,0	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,64 (шир. с, 2 H), 8,35 (с, 1H), 7,53-7,35 (м, 4H), 7,00-6,84 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).
1-58		372,1	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (шир. с, 2H), 7,49-7,35 (м, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,24- 7,17 (м, 2H), 6,86 (т, <i>J</i> =55,0 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H).
1-59		421,8	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,06 (шир. с, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,37 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 6,97 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H).

Биологические данные

Пример А: Анализ циклического АМФ аденозинового рецептора A2a в цельной клетке

[0118] Стабильно трансфицированные клетки НЕК293, экспрессирующие аденозиновый рецептор A2a человека, поддерживали в *модифицированной по Дульбекко среде Игла (DMEM)*, дополненной 10% FBS и 500 мкг/мл Geneticin (Invitrogen) при 37°C, 10% CO₂. В день 1 в 384-луночные планшеты высевали 50 мкл клеток при 40 000 клеток/мл до общего объема 2000 клеток на лунку и инкубировали в течение ночи при 37°C, 10% CO₂. В день 2 клетки повторно подпитывали культуральной средой без FBS и Geneticin. После 2-часового сывороточного голодания клетки обрабатывали тестируемым соединением в течение 1 часа в присутствии 1 мкМ, 10 мкМ или 100 мкМ аденозина. Для определения зависимости доза-ответ и IC₅₀ клетки инкубировали с 11 концентрациями тестируемых соединений (3-кратное серийное разведение от 10 мкМ до 169 пМ). После обработки соединениями уровень цАМФ в обработанных клетках измеряли с помощью набора cAMP-GS Dynamic (Cisbio), используя технологию FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer). Коротко, реагенты для обнаружения, d2-меченный цАМФ (акцептор) и криптан-меченное антитело к цАМФ (донор) добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. После инкубации 18 мкл супернатанта переносили в ProxiPlate-384 Plus (Perkin Elmer). Интенсивность флуоресценции измеряли с использованием CLARIOstar^{plus} (BMG Labtech) при эмиссии 665 нм и 615 нм с возбуждением при 350 нм и рассчитывали соотношение флуоресценции 665/620. IC₅₀ определяли путем аппроксимации данных доза-ответ к четырехпараметрической логистической модели с помощью GraphPad Prism.

Пример В. Анализ циклического АМФ аденозинового рецептора A2b в цельной клетке

[0119] Клетки НЕК293 поддерживали в среде DMEM, дополненной 10% FBS при 37°C, 10% CO₂. В день 1 в чашку диаметром 10 см высевали 4×10⁶ клеток. В день 2 клетки трансфицировали плазидами, экспрессирующими аденозиновый рецептор A2b человека, используя Липофектамин 2000 (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. В день 3 в 384-луночные планшеты высевали 50 мкл клеток при 80 000 клеток/мл до общего объема 4000 клеток на лунку и инкубировали в течение ночи при 37°C, 10% CO₂. В день 4 клетки повторно подпитывали культуральной средой без FBS. После 2-часового сывороточного голодания клетки обрабатывали тестируемым соединением в течение 1 часа в присутствии 1 мкМ, 10 мкМ или 100 мкМ аденозина. Для определения зависимости доза-ответ и IC₅₀ клетки инкубировали с 11 концентрациями тестируемых соединений (3-кратное серийное разведение от 10 мкМ до 169 пМ). После обработки соединениями уровень цАМФ в обработанных клетках измеряли с помощью набора cAMP-GS Dynamic (Cisbio), используя технологию FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer). Коротко, реагенты для обнаружения, d2-меченный цАМФ (акцептор) и криптит-меченное антитело к цАМФ (донор) добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. После инкубации 18 мкл супернатанта переносили в ProxiPlate-384 Plus (Perkin Elmer). Интенсивность флуоресценции измеряли с использованием CLARIOstar^{plus} (BMG Labtech) при эмиссии 665 нм и 615 нм с возбуждением при 350 нм и рассчитывали соотношение флуоресценции 665/620. IC₅₀ определяли путем аппроксимации данных доза-ответ к четырехпараметрической логистической модели с помощью GraphPad Prism.

[0120] Данные IC₅₀ цАМФ A2a при 1 мкМ и 100 мкМ аденозина и данные IC₅₀ цАМФ A2b при 10 мкМ аденозина представлены в **таблице 2**. Символ «+» означает, что IC₅₀ A2a или A2b составляет более чем 1 мкМ. «++» означает, что IC₅₀ A2a или A2b составляет >100 нМ, но ≤ 1 мкМ. «+++» означает, что IC₅₀ A2a или A2b составляет ≤100 нМ. «NR» означает, что среднее значение ингибирования A2a или A2b составляет <25% при максимальной концентрации. Клетки без символа означают, что IC₅₀ не определена. При этом данные IC₅₀ сравнительных соединений (например, AZD4635, CPI-444, AB928, SEL330-639, EOS-805) были определены в ходе внутреннего анализа.

Таблица 2

ID/№ Соед.	Аденозин A2a при 1 мкМ	Аденозин A2a при 100 мкМ	Аденозин A2b при 10 мкМ
AZD4635 ^a	++	NR	NR
CPI-444 ^b	+	NR	NR
AB928 ^c	++	+	+
SEL330-639 ^d	++	+	NR
EOS-805 ^e	++	+	NR

1-1	++		
1-2	+		
1-3	+		
1-4	+		
1-5	++		
1-6	+++	++ (частично)	NR
1-7	+++	++	++
1-8	+		
1-9	++	NR	
1-10	++	+ (частично)	
1-11	+++	NR	
1-12	++	NR	
1-13	+++	++	++
1-14	++	NR	
1-15	++	NR	
1-16	++	NR	
1-17	++	NR	
1-18	+	NR	
1-19	++	+	
1-20	+++	+	++
1-21	+	NR	
1-22	+++	NR	
1-23	+++	++ (частично)	
1-24	++	++	
1-25	+++	++	++
1-26	++		
1-27	++		
1-28	+++	NR	+ (частично)
1-29	++		
1-30	+++		
1-31	++		
1-32	++		
1-33	++		
1-34	++	+	NR

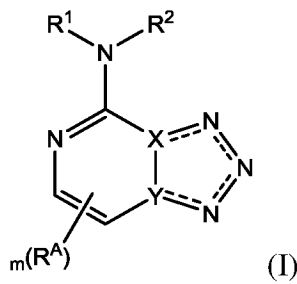
1-35	+++		
1-36	+++		++
1-37	++		
1-38	++		NR
1-39	+++ (частично)		
1-40	+++ (частично)		
1-41	++		
1-42	++		
1-43	+++	NR	NR
1-44	+++		
1-45	++		
1-46	++		
1-47	++		
1-48	++	++	++
1-49	++		
1-50	+++ (частично)		
1-51	++		
1-52	++		
1-53	+++	NR	
1-54	++	NR	
1-55	++	NR	
1-56	++	+	
1-57	++	+	++
1-58	++	+	
1-59	++	+	

a) Cayman, кат. № 26322, b) MCE, кат. № HY-101978, c) MCE, кат. № HY-129393, d) *Int. Immunopharmacol.* **2021**, 96, 107645, e) MCE, кат. № HY-137442

[0121] Описание каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемых в данном документе, настоящим полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, C1-C4 алкил, C1-C4 галогеналкил, 4-7-членный гетероцикл, C3-C6 циклоалкил, C2-C4 алкенил или C2-C4 алкинил;

или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C4 алкила; или

один из R^1 и R^2 представляет собой водород; а другой из R^1 и R^2 , вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образует (ацилокси)C1-C6 алкилкарбамат или (оксодиоксоленил)метилкарбамат;

каждый ----- представляет двойную или одинарную связь;

один из X и Y представляет собой углерод, а другой из X и Y представляет собой азот;

каждый R^A независимо представляет собой C5-C7 циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , 4-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , фенил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 ;

m равно один или два;

каждый R^3 независимо представляет собой галоген, циано, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{4B}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{4A}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^{4A}$, $-\text{NR}^4\text{S}(=\text{O})\text{R}^{4A}$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^{4A}$, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил, C3-C6 циклоалкил или C1-C6 алкил, необязательно замещенный гидроксилем;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C3-C6 циклоалкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$;

R^{4A} представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или C3-C6 циклоалкил;

R^{4B} представляет собой водород, C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или C3-C6 циклоалкил; и

R^6 представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 галогеналкил, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или C3-C6 циклоалкил.

2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой водород, C1-C4 алкил, 4-7-членный гетероциклил или C3-C6 циклоалкил.
3. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой водород, C1-C4 алкил, C1-C4 галогеналкил, C2-C4 алкенил или C2-C4-алкинил.
4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R^1 представляет собой водород или C1-C4 алкил.
5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^1 представляет собой водород.
6. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^1 представляет собой C1-C4 алкил.
7. Соединение по п. 5, где R^1 представляет собой метил.
8. Соединение по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой C3-C6 циклоалкил.
9. Соединение по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой 4-7-членный гетероциклил.
10. Соединение по п. 1 или п. 3, где R^1 представляет собой C1-C4 галогеналкил.
11. Соединение по п. 1 или п. 3, где R^1 представляет собой C2-C4 алкенил.
12. Соединение по п. 1 или п. 3, где R^1 представляет собой C2-C4 алкинил.
13. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^2 представляет собой водород, C1-C4 алкил, 4-7-членный гетероциклил или C3-C6 циклоалкил.
14. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^2 представляет собой водород, C1-C4 алкил, C1-C4 галогеналкил, C2-C4 алкенил или C2-C4-алкинил.
15. Соединение по любому из пп. 1-14, где R^2 представляет собой водород или C1-C4 алкил.
16. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^2 представляет собой водород.
17. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^2 представляет собой C1-C4 алкил.
18. Соединение по п. 17, где R^2 представляет собой метил.
19. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^2 представляет собой C3-C6 циклоалкил.
20. Соединение по любому из пп. 1-13, где R^2 представляет собой 4-7-членный гетероциклил.
21. Соединение по любому из пп. 1-12 и 14, где R^2 представляет собой C1-C4 галогеналкил.
22. Соединение по любому из пп. 1-12 и 14, где R^2 представляет собой C2-C4 алкенил.
23. Соединение по любому из пп. 1-12 и 14, где R^2 представляет собой C2-C4-алкинил.
24. Соединение по любому из пп. 1-5 и 13-16, где каждый R^1 и R^2 представляет собой водород.
25. Соединение по любому из пп. 1-4 и 13-15, где каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой C1-C4 алкил.
26. Соединение по п. 25, где каждый R^1 и R^2 представляет собой метил.
27. Соединение по п. 1, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C1-C4 алкила.

28. Соединение по п. 27, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-2 независимо выбранными галогенами.

29. Соединение по п. 27, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, замещенный 1-2 независимо выбранными C1-C4 алкилами.

30. Соединение по п. 27, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, замещенный одним галогеном и одним C1-C4 алкилом.

31. Соединение по п. 27, где R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный 5-6-членный гетероцикл.

32. Соединение по любому из пп. 1-31, где X представляет собой углерод и Y представляет собой азот.

33. Соединение по любому из пп. 1-31, где X представляет собой азот и Y представляет собой углерод.

34. Соединение по любому из пп. 1-33, где один или два R^A представляют собой фенил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 , или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 .

35. Соединение по любому из пп. 1-34, где один или два R^A представляют собой фенил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 .

36. Соединение по любому из пп. 1-35, где один или два R^A представляют собой фенил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 .

37. Соединение по любому из пп. 1-36, где один или два R^A представляет собой фенил, замещенный 1-2 независимо выбранными R^3 .

38. Соединение по любому из пп. 1-37, где один или два R^A представляет собой фенил, замещенный одним R^3 .

39. Соединение по любому из пп. 1-34, где один или два R^A представляют собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 .

40. Соединение по любому из пп. 1-34 и 39, где один или два R^A представляют собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 .

41. Соединение по любому из пп. 1-34 и 39-40, где один или два R^A представляют собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 1-2 независимо выбранными R^3 .

42. Соединение по любому из пп. 1-34 и 39-41, где один или два R^A представляют собой 5-10-членный гетероарил, замещенный одним R^3 .

43. Соединение по любому из пп. 1-33, где один или два R^A представляют собой C5-C7 циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 .

44. Соединение по любому из пп. 1-33 и 43, где один или два R^A представляют собой C5-C7 циклоалкил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 .

45. Соединение по любому из пп. 1-33 и 43-44, где один или два R^A представляют собой C5-C7 циклоалкил, замещенный 1-2 независимо выбранными R^3 .
46. Соединение по любому из пп. 1-33 и 43-45, где один или два R^A представляют собой C5-C7 циклоалкил, замещенный одним R^3 .
47. Соединение по любому из пп. 1-33, где один или два R^A представляют собой 4-7-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 .
48. Соединение по любому из пп. 1-33 и 47, где один или два R^A представляют собой 4-7-членный гетероциклил, замещенный 1-3 независимо выбранными R^3 .
49. Соединение по любому из пп. 1-33 и 47-48, где один или два R^A представляют собой 4-7-членный гетероциклил, замещенный 1-2 независимо выбранными R^3 .
50. Соединение по любому из пп. 1-33 и 47-49, где один или два R^A представляют собой 4-7-членный гетероциклил, замещенный одним R^3 .
51. Соединение по любому из пп. 1-50, где m равно один.
52. Соединение по любому из пп. 1-50, где m равно два.
53. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой галоген.
54. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой циано.
55. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-OR^4$.
56. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой NR^4R^5 .
57. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-C(=O)R^{4A}$.
58. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-CO_2R^{4B}$.
59. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-C(=O)NR^4R^5$.
60. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-SR^4$.
61. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-S(=O)R^{4A}$.
62. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-SO_2R^{4A}$.
63. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-NO_2$.
64. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-OC(=O)R^{4A}$.
65. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-OC(=O)NR^4R^5$.

66. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-S(=O)NR^4R^5$.
67. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-SO_2NR^4R^5$.
68. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-NR^4C(=O)NR^4R^5$.
69. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-NR^4C(=O)R^{4A}$.
70. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-NR^4CO_2R^{4A}$.
71. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-NR^4S(=O)R^{4A}$.
72. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой $-NR^4SO_2R^{4A}$.
73. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой C1-C6 галогеналкил.
74. Соединение по любому из пп. 1-52 и 73, где один или два R^3 независимо представляют собой дифторметил или трифторметил.
75. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой C2-C6 алкенил.
76. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой C2-C6-алкинил.
77. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой C3-C6 циклоалкил.
78. Соединение по любому из пп. 1-52, где один или два R^3 независимо представляют собой C1-C6 алкил, необязательно замещенный гидроксилем.
79. Соединение по любому из пп. 1-52 и 78, где один или два R^3 независимо представляют собой C1-C6 алкил, замещенный гидроксилем.
80. Соединение по любому из пп. 1-52 и 78-79, где один или два R^3 независимо представляют собой гидроксиметил.
81. Соединение по любому из пп. 1-52 и 78, где один или два R^3 независимо представляют собой незамещенный C1-C6 алкил.
82. Соединение по любому из пп. 1-52 и 81, где один или два R^3 представляют собой метил.
83. Соединение по любому из пп. 1-52, где каждый R^3 независимо представляет собой галоген, C1-C6 алкил или $-OR^4$.
84. Соединение по любому из пп. 1-52, 55-56, 59-60, 65-72 и 83, где каждый R^4 независимо представляет собой водород, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или C1-C6 алкил.
85. Соединение по любому из пп. 1-52, 55-56, 59-60, 65-72 и 83, где каждый R^4 независимо представляет собой водород или C3-C6 циклоалкил.

86. Соединение по любому из пп. 1-52, 55-56, 59-60, 65-72 и 83, где каждый R^4 независимо представляет собой водород или C1-C6 галогеналкил.
87. Соединение по любому из пп. 1-52, 55-56, 59-60, 65-72 и 83, где каждый R^4 независимо представляет собой водород или $-C(=O)R^6$.
88. Соединение по п. 84, где каждый R^4 независимо представляет собой C1-C6 алкил.
89. Соединение по п. 88, где каждый R^4 представляет собой метил.
90. Соединение по любому из пп. 84-87, где каждый R^4 представляет собой водород.
91. Соединение по любому из пп. 1-52, 56, 59 и 65-68, где каждый R^5 независимо представляет собой водород, C2-C6 алкенил, C2-C6-алкинил или C1-C6 алкил.
92. Соединение по любому из пп. 1-52, 56, 59 и 65-68, где каждый R^5 независимо представляет собой водород или C3-C6 циклоалкил.
93. Соединение по любому из пп. 1-52, 56, 59 и 65-68, где каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1-C6 галогеналкил.
94. Соединение по любому из пп. 1-52, 56, 59 и 65-68, где каждый R^5 независимо представляет собой водород или $-C(=O)R^6$.
95. Соединение по любому из пп. 1-52, 56, 59, 65-68 и 91, каждый R^5 независимо представляет собой C1-C6 алкил.
96. Соединение по п. 95, где каждый R^5 представляет собой метил.
97. Соединение по любому из пп. 91-94, где каждый R^5 представляет собой водород.
98. Соединение по любому из пп. 1-52, 56, 59 и 65-68, где R^4 и R^5 являются одинаковыми.
99. Соединение по любому из пп. 1-52, 56, 59 и 65-68, где R^4 и R^5 являются разными.
100. Соединение по любому из пп. 1-52, 57, 61-62, 64 и 69-72, где R^{4A} представляет собой C1-C6 алкил, C2-C6 алкенил или C2-C6-алкинил.
101. Соединение по любому из пп. 1-52, 57, 61-62, 64, 69-72 и 100, где R^{4A} представляет собой C1-C6 алкил.
102. Соединение по п. 101, где R^{4A} представляет собой метил.
103. Соединение по любому из пп. 1-52, 57, 61-62, 64 и 69-72, где R^{4A} представляет собой C1-C6 галогеналкил.
104. Соединение по любому из пп. 1-52, 57, 61-62, 64 и 69-72, где R^{4A} представляет собой C3-C6 циклоалкил.
105. Соединение по любому из пп. 1-52 и 58, где R^{4B} представляет собой водород.
106. Соединение по любому из пп. 1-52 и 58, где R^{4B} представляет собой C1-C6 алкил, C2-C6 алкенил или C2-C6-алкинил.
107. Соединение по любому из пп. 1-52, 58 и 106, где R^{4B} представляет собой C1-C6 алкил.

108. Соединение по п. 107, где R^{4B} представляет собой метил.

109. Соединение по любому из пп. 1-52 и 58, где R^{4B} представляет собой C1-C6 галогеналкил.

110. Соединение по любому из пп. 1-52 и 58, где R^{4B} представляет собой C3-C6 циклоалкил.

111. Соединение по любому из пп. 1-52, 87 и 94, где R^6 представляет собой C1-C6 алкил, C2-C6 алкенил или C2-C6-алкинил.

112. Соединение по любому из пп. 1-52, 87, 94 и 111, где R^6 представляет собой C1-C6 алкил.

113. Соединение по п. 112, где R^6 представляет собой метил.

114. Соединение по любому из пп. 1-52, 87 и 94, где R^6 представляет собой C1-C6 галогеналкил.

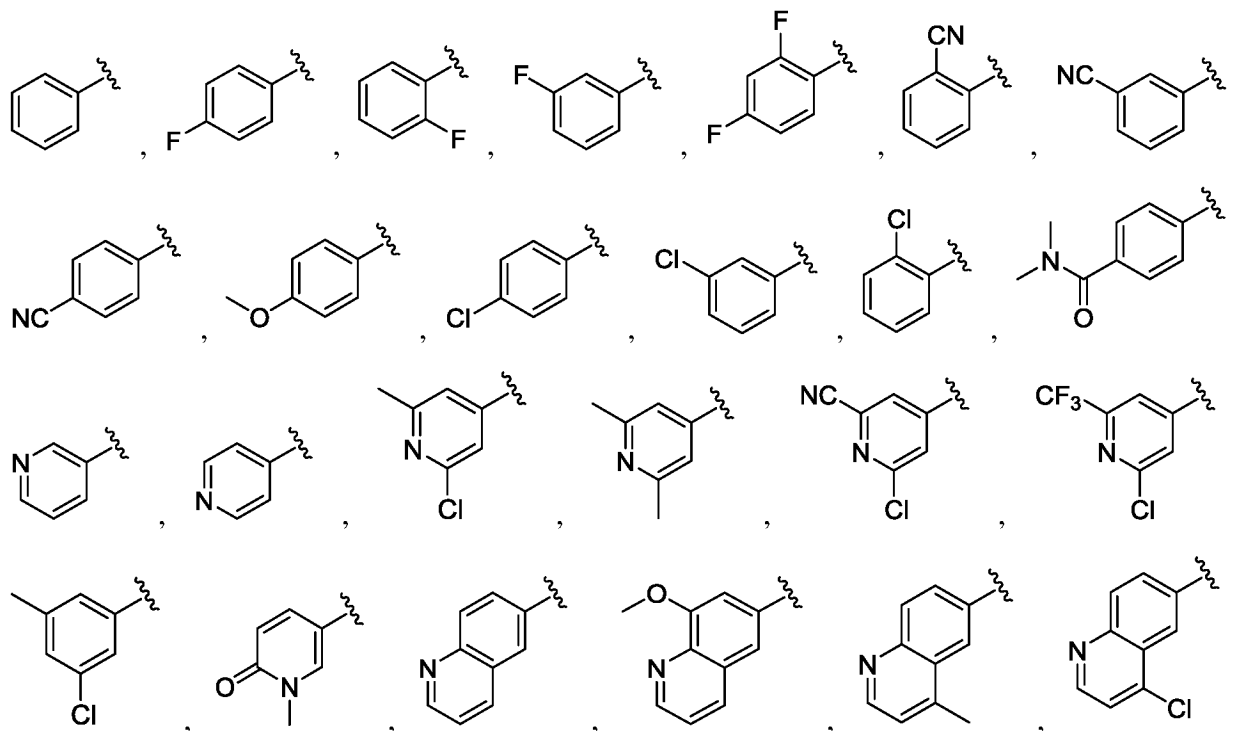
115. Соединение по любому из пп. 1-52, 87 и 94, где R^6 представляет собой C3-C6 циклоалкил.

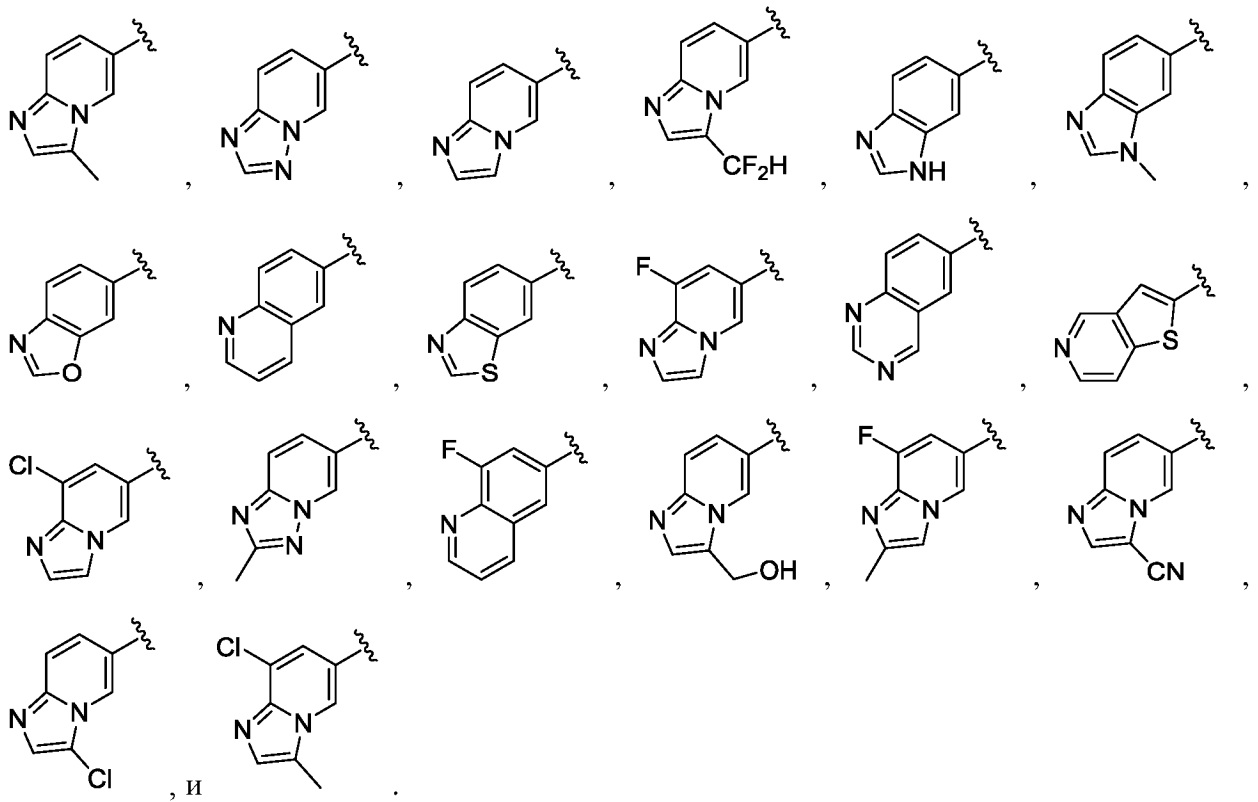
116. Соединение по любому из пп. 1-33, где один или два R^A представляют собой незамещенный фенил.

117. Соединение по любому из пп. 1-33, где один или два R^A представляют собой незамещенный 5-10-членный гетероарил.

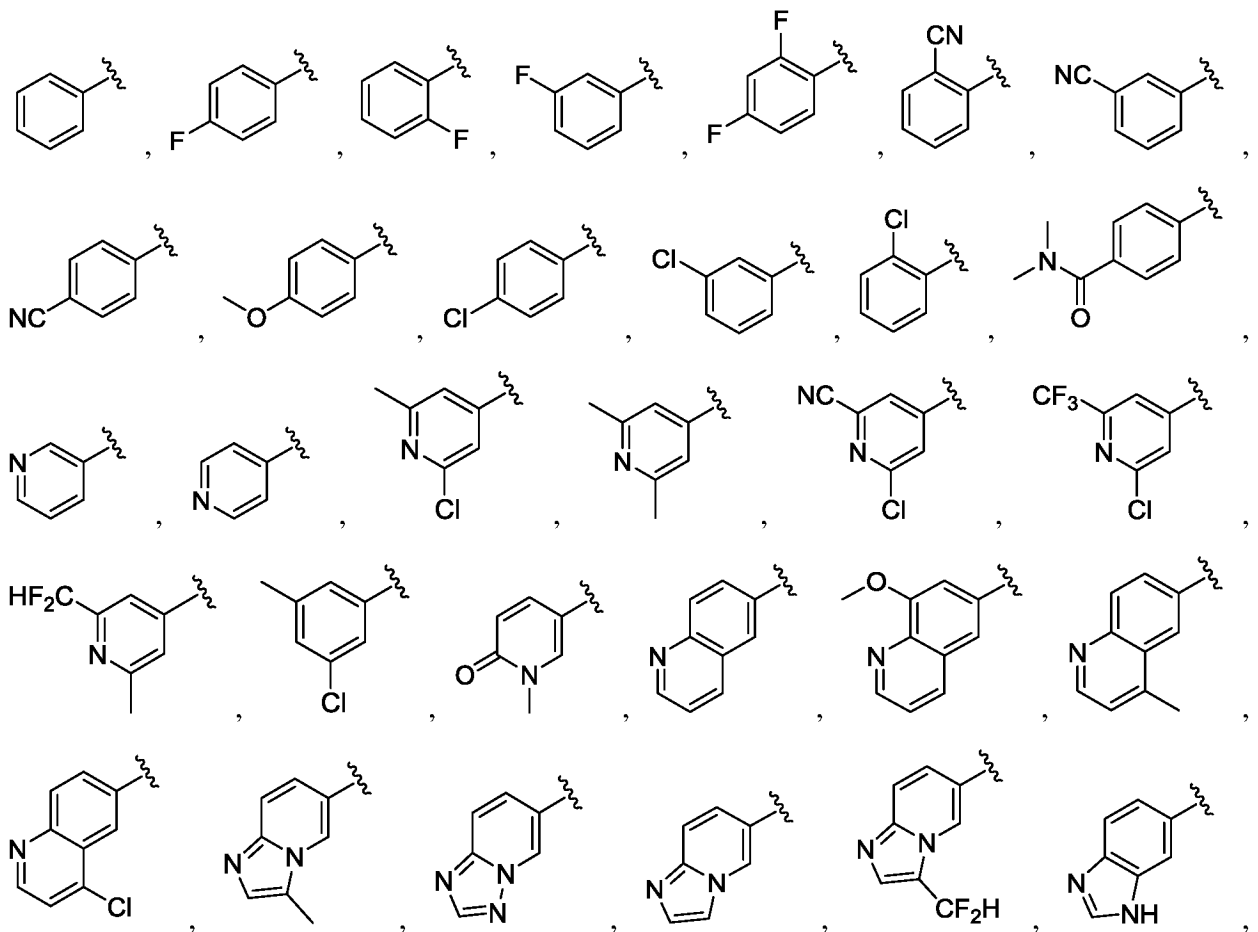
118. Соединение по любому из пп. 1-33, где один или два R^A представляют собой незамещенный C5-C7 циклоалкил.

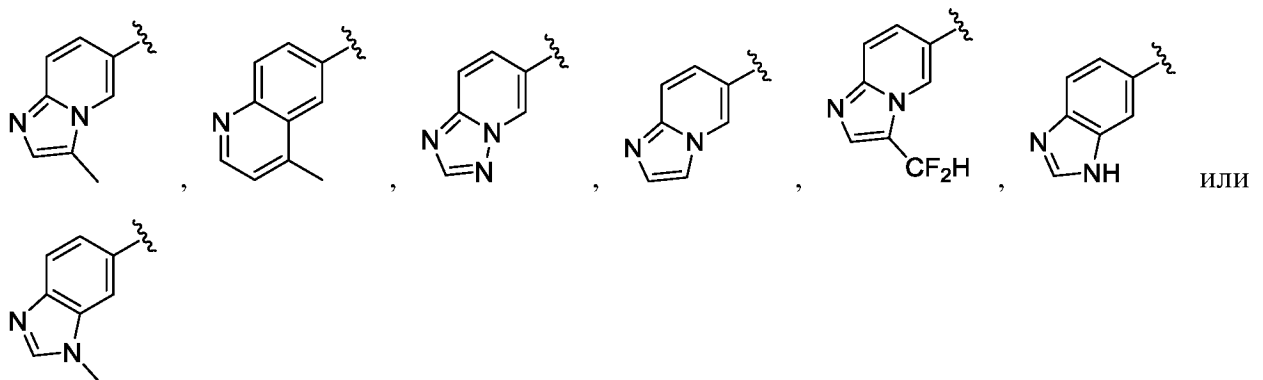
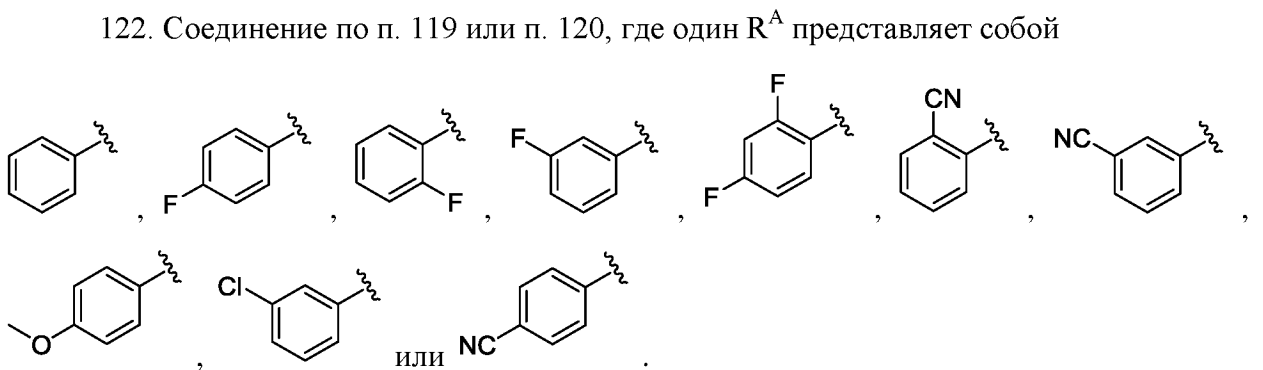
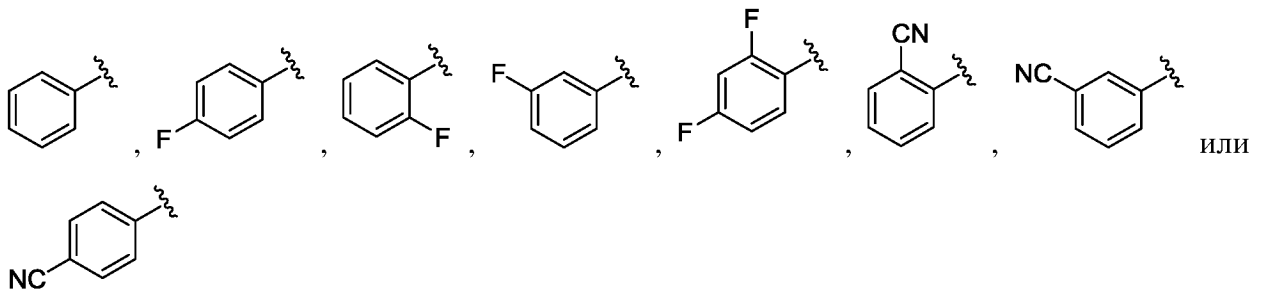
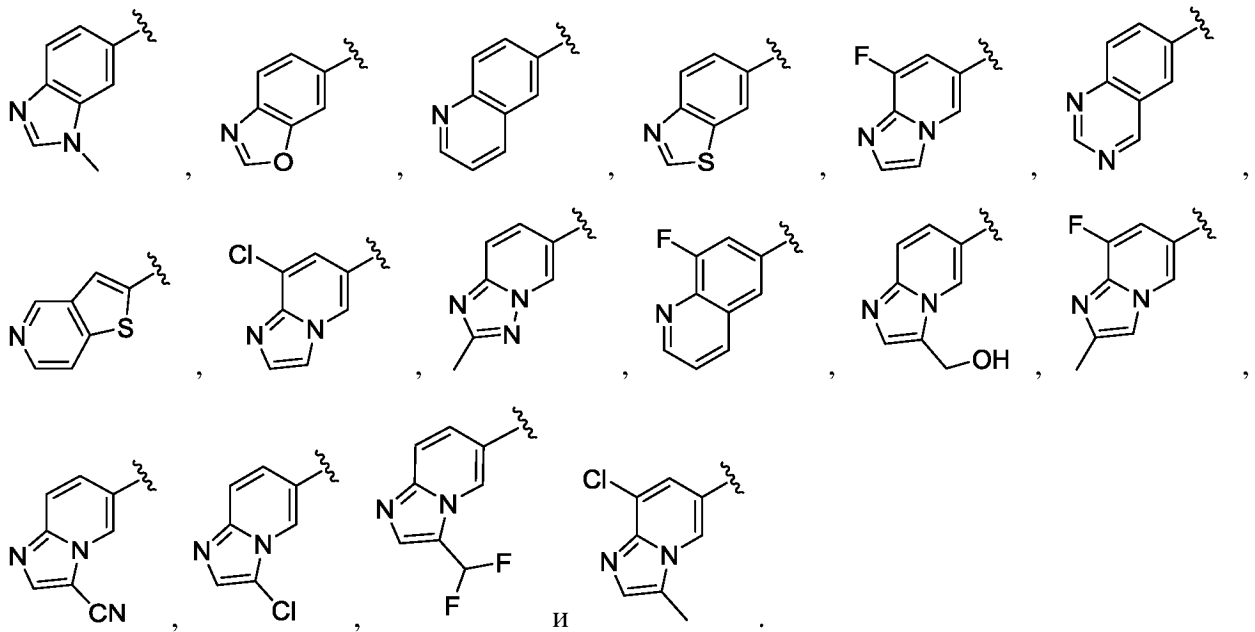
119. Соединение по любому из пп. 1-33, где каждый R^A независимо выбран из:





120. Соединение по любому из пп. 1-33, где каждый R^A независимо выбран из:





является одинаковым.

125. Соединение по любому из пп. 1-50 и 118-123, где m равно два и каждый R^A является разным.

126. Соединение по п. 124 или п. 125, где m равно 2; один R^A представляет собой фенил, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^3 , или 6-членный гетероарил, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^3 ; а другой R^A представляет собой 6-10-членный гетероарил, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^3 .

127. Соединение по п. 126, где каждый R^3 независимо выбран из C1-C3 алкила, C1-C3 галогеналкила, метокси, фтора, хлора и циано.

128. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из следующего:

5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,	6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,
5-(3-хлор-5-метилфенил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,	5-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он,
6-(4-фторфенил)-5-(8-метоксифинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,	6-(4-фторфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,
6-(4-фторфенил)-5-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,	5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,
6-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,	5-(бензо[d]оксазол-6-ил)-6-(4-фторфенил)-5-(хинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,
5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-6-(4-фторфенил)-5-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,	5-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)-5-(хиназолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,
6-(4-фторфенил)-5-(тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,	5-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,
6-(4-фторфенил)-5-(2-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,	6-(4-фторфенил)-5-(8-фторхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,
6-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанол,	5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,
6-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил,	5-(3-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,
5-(8-хлор-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,	7-(4-фторфенил)-8-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин,
5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(2-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,	5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(3-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин,
8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7-(4-	

фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(5-амино-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-8-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-он, 7-(4-фторфенил)-8-(1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 3-(8-амино-5-(4-метилхиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-фенилтетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 8-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 8-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 8-(4-хлорхиолин-6-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 7-(4-фторфенил)-8-(4-метилхиолин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 7-(4-фторфенил)-8-(хиолин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(3-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-фенилтетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(2,4-дифторфенил)-5-(4-метилхиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 2-(8-амино-5-(4-метилхиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 4-(8-амино-5-(4-метилхиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 6-(4-метоксифенил)-5-(4-метилхиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-хлорфенил)-5-(4-метилхиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(3-хлорфенил)-5-(4-метилхиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(2-хлорфенил)-5-(4-метилхиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(4-метилхиолин-6-ил)-6-(пиридин-3-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(4-метилхиолин-6-ил)-6-(пиридин-4-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 4-(8-амино-5-(4-метилхиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-*N,N*-диметилбензамид, 4-(5-амино-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-8-ил)-6-хлорпиколинонитрил и 8-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин.

129. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы, состоящей из следующего: 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(3-хлор-5-метилфенил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-он, 6-(4-фторфенил)-5-(8-метоксихиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(4-метилхиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(бензо[*d*]оксазол-6-ил)-6-(4-фторфенил)-5-(хиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(бензо[*d*]тиазол-6-ил)-6-(4-фторфенил)-5-(1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)-5-(хиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(хиолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(тиено[3,2-с]пиридин-2-

ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-фторфенил)-5-(8-фторхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, (6-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метанол, 5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(8-амино-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбонитрил, 5-(3-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(8-хлор-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 7-(4-фторфенил)-8-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(2-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-(3-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 8-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(5-амино-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-8-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-он, 7-(4-фторфенил)-8-(1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 3-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-фенилтетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 8-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 8-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 8-(4-хлорхинолин-6-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 7-(4-фторфенил)-8-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 7-(4-фторфенил)-8-(хинолин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(3-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-6-фенилтетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(2,4-дифторфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 2-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 4-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 6-(4-метоксифенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-хлорфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(3-хлорфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(2-хлорфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(4-метилхинолин-6-ил)-6-(пиридин-3-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(4-метилхинолин-6-ил)-6-(пиридин-4-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 4-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-*N,N*-диметилбензамид, 4-(5-амино-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-8-ил)-6-хлорпиколинонитрил, 8-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 5-(3-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 2-(8-амино-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 6-(3-хлорфенил)-5-(4-метилхинолин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 4-(8-амино-5-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)бензонитрил, 5-(2-

(дифторметил)-6-метилпиридин-4-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-метоксифенил)-5-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 5-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-6-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 6-(4-метоксифенил)-5-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-а]пиразин-8-амин, 4-(5-амино-8-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)бензонитрил, 7-(4-метоксифенил)-8-(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин, 8-(2-(дифторметил)-6-метилпиридин-4-ил)-7-(4-фторфенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин и 8-(2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил)-7-(4-метоксифенил)тетразоло[1,5-с]пиримидин-5-амин или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

130. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-129 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

131. Соединение для применения в ингибировании активности одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы, состоящей из A2a, A2b и A1, где соединение представляет собой соединение по любому из пп. 1-129.

132. Фармацевтическая композиция по п. 130 для применения в ингибировании активности одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы состоящей из A2a, A2b и A1.

133. Способ ингибирования активности одного или более аденозиновых рецепторов, выбранных из группы состоящей из A2a, A2b и A1, включающий приведение в контакт одного или более рецепторов с соединением по любому из пп. 1-129 в количестве, достаточном для ингибирования активности рецепторов.

134. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-129 или его фармацевтически приемлемой соли.

135. Способ по п. 134, в котором рак представляет собой рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак желудка, рак эндометрия, рак головного мозга, рак печени, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак яичек, рак головы, рак шеи, рак кожи (включая меланому и базальную карциному), рак мезотелиальной выстилки, рак белых кровяных телец (включая лимфому и лейкоз), рак пищевода, рак молочной железы, рак мышц, рак соединительной ткани, рак легких (включая мелкоклеточную карциному легких и немелкоклеточную карциному легких), рак надпочечников, рак щитовидной железы, рак почки, рак костей, глиобластома, мезотелиому, почечно-клеточную карциному, гастральную карциному, саркому (включая саркому Капоши), хориокарциному, базальноклеточный рак кожи или тестикулярную семиному.

136. Способ по п. 134 или п. 135, в котором рак выбран из группы, состоящей из меланомы, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легких, лейкоза, опухоли головного мозга, лимфомы,

рака яичника, саркомы Капоши, почечно-клеточной карциномы, рака головы и шеи и рака пищевода.

137. Способ по п. 134, в котором рак представляет собой солидную опухоль.

138. Способ лечения иммунного заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому пп. 1-129 или его фармацевтически приемлемой соли.

139. Способ по п. 138, в котором иммунное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из SCID, связанного с дефицитом ADA, иммунозависимой почечной недостаточности, астмы, псориаза, колита, панкреатита, аллергий, фиброза, анемии, фибромиалгии, болезни Альцгеймера, застойной сердечной недостаточности, инсульта, стеноза аортального клапана, артериосклероза, остеопороза, болезни Паркинсона, инфекций, язвенного колита, аллергического контактного дерматита и других экзем, системного склероза и рассеянного склероза.

140. Способ по п. 138 или п. 139, в котором иммунное заболевание или нарушение представляет собой SCID, связанный с дефицитом ADA.

По доверенности