

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038488**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.06

(21) Номер заявки
201991735

(22) Дата подачи заявки
2018.01.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(54) АЗОЛОПИРИМИДИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) **62/448,608; 62/479,005**

(32) **2017.01.20; 2017.03.30**

(33) **US**

(43) **2019.12.30**

(86) **PCT/US2018/014352**

(87) **WO 2018/136700 2018.07.26**

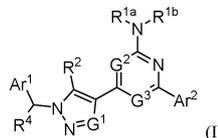
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРКУС БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Битти Джоэл, Дебиен Лорен, Джеффри
Дженна, Лелети Манмохан Редди,
Мандал Дебашис, Майлс Диллон,
Пауэрс Джей, Розен Брендон, Томас-
Тран Рианнон, Шариф Эхесан (US)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) **US-A1-20110275611
US-A1-20130289017
US-A1-20150018351**

(57) Описаны соединения формулы (I), которые являются ингибиторами по меньшей мере одного из аденозиновых A_{2A}- и A_{2B}-рецепторов, и композиции, содержащие эти соединения, а также способы синтеза этих соединений. Описано применение таких соединений и композиций для лечения широкого спектра заболеваний, расстройств и состояний, в том числе раковых и иммунологических заболеваний, опосредованных, по крайней мере частично, аденозиновыми A_{2A}-рецепторами и/или аденозиновыми A_{2B}-рецепторами.

**B1****038488****038488****B1**

Уровень техники

Аденозин - один из пуриновых нуклеозидов, соединение, содержащее комплекс из аденина и молекулы сахара-рибозы (рибофуранозы). Аденозин встречается в природе у млекопитающих и играет важную роль в некоторых биохимических процессах, включая перенос энергии (в виде аденозинтрифосфата и аденозинмонофосфата) и передачу сигналов (в виде циклического аденозинмонофосфата). Аденозин также участвует в процессах, связанных с вазодилатацией, включая вазодилатацию в сердце, и действует в качестве нейромодулятора (например, полагают, что он участвует в усилении сна). Наряду с участием в этих биохимических процессах, аденозин применяется в качестве терапевтического антиаритмического средства для лечения, к примеру, суправентрикулярной тахикардии. Как обсуждается далее, опухоли избегают реакции хозяина путем ингибирования иммунной функции и усиления толерантности, причем было показано, что аденозин играет важную роль в обеспечении ускользания опухолей от иммунной системы. Установлено, что передача сигналов аденозина через рецепторы $A_{2A}R$ и $A_{2B}R$, которые экспрессируются в различных субпопуляциях иммунных клеток и эндотелиальных клетках, играет важную роль в защите тканей при воспалительных реакциях. При этом в определенных условиях аденозин защищает опухоли от иммуноразрушения (например, см. Fishman P. et al. (2009), *Handb Exp. Pharmacol.* 193:399-441).

Аденозиновые рецепторы представляют собой класс сопряженных с G-белками пуриnergических рецепторов, эндогенным лигандом которых служит аденозин. У человека четыре типа аденозиновых рецепторов называются A_1 , A_{2A} , A_{2B} и A_3 . Модуляция A_1 была предложена для ведения и лечения, к примеру, неврологических расстройств, астмы, сердечной и почечной недостаточности. Антагонисты A_{2A} предлагались для ведения и лечения, к примеру, болезни Паркинсона; модуляция A_{2B} была предложена для ведения и лечения, к примеру, хронических легочных заболеваний, включая астму; а модуляция A_3 была предложена для ведения и лечения, к примеру, астмы и хронических обструктивных заболеваний легких, глаукомы, рака и инсульта.

Исторически модуляторы аденозиновых рецепторов были неизбирательными. Это приемлемо при определенных показаниях, когда эндогенный агонист аденозин, который действует на все четыре аденозиновых рецептора в сердечной ткани, вводится парентерально для лечения тяжелой тахикардии. Однако применение избирательных к подтипам агонистов и антагонистов аденозиновых рецепторов дает возможность получать требуемые результаты при минимизации или устранении побочных эффектов.

Итак, в данной области существует потребность в избирательных к подтипам агонистах аденозиновых рецепторов. Настоящее изобретение направлено на решение этой проблемы, а также дает дополнительные преимущества.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение касается соединений, которые модулируют аденозиновые A_{2A} -рецепторы ($A_{2A}R$) и/или аденозиновые A_{2B} -рецепторы ($A_{2B}R$), и композиций (например, фармацевтических композиций), содержащих эти соединения. Такие соединения, включая способы их синтеза и композиции, подробно описаны ниже.

Настоящее изобретение также касается применения таких соединений и композиций для лечения и/или профилактики различных заболеваний, расстройств и состояний, опосредованных, полностью или частично, аденозиновыми A_{2A} -рецепторами ($A_{2A}R$) и/или аденозиновыми A_{2B} -рецепторами ($A_{2B}R$). Такие заболевания, расстройства и состояния подробно описаны здесь. Если не указано иначе, при описании применения соединений настоящего изобретения следует иметь в виду, что такие соединения могут быть в виде композиции (например, фармацевтической композиции).

Как обсуждается ниже, хотя считается, что соединения настоящего изобретения осуществляют свое действие путем ингибирования аденозиновых A_{2A} -рецепторов ($A_{2A}R$) и/или аденозиновых A_{2B} -рецепторов ($A_{2B}R$), однако для практического применения изобретения точное понимание основного механизма действия соединений не требуется. С другой стороны, предусматривается, что соединения могут осуществлять свое действие посредством прямого или косвенного ингибирования аденилатциклазы. Также предусматривается, что соединения могут осуществлять свое действие посредством ингибирования как аденозиновых A_{2A} -рецепторов ($A_{2A}R$) и/или A_{2B} -рецепторов ($A_{2B}R$), так и аденилатциклазы. Несмотря на то, что соединения настоящего изобретения обычно обозначаются здесь как ингибиторы аденозиновых A_{2A} -рецепторов ($A_{2A}R$) и/или аденозиновых A_{2B} -рецепторов ($A_{2B}R$), следует иметь в виду, что термин "ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ " охватывает соединения, которые действуют индивидуально посредством ингибирования $A_{2A}R$, $A_{2B}R$ или аденилатциклазы и/или соединения, которые действуют посредством ингибирования $A_{2A}R$, $A_{2B}R$ и аденилатциклазы.

Известно, что аденозиновые A_{2A} - и A_{2B} -рецепторы на клеточной поверхности подвергаются повышающей регуляции в различных опухолевых клетках. Поэтому антагонисты аденозиновых A_{2A} - и/или A_{2B} -рецепторов представляют новый класс перспективных терапевтических средств для онкологии.

Активация аденозиновых A_{2A} -рецепторов приводит к ингибированию иммунных ответов на опухоли через подавление функции T-регуляторных клеток и ингибирование цитотоксичности клеток природных киллеров и опухолеспецифичной активности клеток $CD4^+/CD8^+$. Следовательно, ингибирование этого подтипа рецепторов специфическими антагонистами может усиливать действие иммунотерапии при

лечении рака. Активация аденозиновых A_{2B} -рецепторов играет роль в развитии опухолей путем повышения уровня экспрессии ангиогенных факторов в клетках микроваскулярного эндотелия (например, см. P. Fishman et al., *Handb. Exp. Pharmacol.* (2009), 193:399-441). Кроме того, было показано, что блокада аденозиновых рецепторов 2A повышает эффективность антител против PD-1 за счет усиления противоопухолевых Т-клеточных ответов (P. Beavis et al., *Cancer Immunol. Res.* DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0211 от 11 февраля 2015 г.). Более подробное обсуждение роли $A_{2A}R$ и $A_{2B}R$ приводится ниже.

Аденозиновый рецептор 2A ($A_{2A}R$).

$A_{2A}R$ (также называемый $AdoRA_{2A}$) представляет собой сопряженный с G-белком рецептор (GPCR) из семейства, представители которого содержат 7 трансмембранных α -спиралей. Исходя из кристаллографической структуры, $A_{2A}R$ содержит лигандсвязывающий карман, отличный от такового у других структурно определенных GPCR (например, β -адренергических рецепторов).

Как уже было сказано, аденозин участвует в обеспечении уклонения опухолей от иммунной системы. $A_{2A}R$ играет критическую, неизбыточную роль в опосредовании индуцированных аденозином противовоспалительных реакций. $A_{2A}R$ отрицательно регулирует иммунные ответы, при этом было показано, что фармакологическое ингибирование активации $A_{2A}R$ является важным средством усиления иммунотерапии.

Как отмечено выше, активация $A_{2A}R$ влияет на адаптивный иммунитет, к примеру $A_{2A}R$ защищает организм от чрезмерного разрушения тканей не только путем резкого подавления функции Т-клеток, но и усиления развития регуляторных Т-клеток. Поскольку активация $A_{2A}R$ является сильным ингибитором адаптивного иммунитета, то предполагается, что происходящий из опухолей аденозин блокирует противоопухолевый иммунитет.

Наряду с другими ролями, оказалось, что $A_{2A}R$ участвует в избирательном возрастании противовоспалительных цитокинов, способствует повышению PD-1 и CTLA-4, способствует образованию регуляторных Т-клеток LAG-3 и Foxp3⁺ и опосредует ингибирование регуляторных Т-клеток. PD-1, CTLA-4 и другие контрольные точки иммунитета подробно обсуждаются ниже. Поскольку все эти иммуносупрессивные свойства были идентифицированы как механизмы, по которым опухоли избегают иммунных ответов хозяина, то режим иммунотерапии рака, который включает антагонисты $A_{2A}R$, может привести к усилению иммунотерапии опухолей (вообще см. Naganuma M. et al. (2006), *J. Immunol.* 177:2765-769).

Антагонисты $A_{2A}R$ могут играть важную роль в химиотерапии и лучевой терапии. Механистически было предположено, что сопутствующее введение антагонистов $A_{2A}R$ при химиотерапии или лучевой терапии приведет к экспансии опухолеспецифичных Т-клеток и одновременно предотвратит индукцию опухолеспецифичных регуляторных Т-клеток. Более того, считается, что комбинирование антагонистов $A_{2A}R$ с противоопухолевыми вакцинами обеспечит по меньшей мере аддитивный эффект ввиду их различного механизма действия. Наконец, антагонисты $A_{2A}R$ могут применяться наиболее эффективно в комбинации с противоопухолевыми вакцинами и другими блокаторами контрольных точек. К примеру, блокирование участка PD-1, а также ингибирование $A_{2A}R$ могло бы ослабить способность опухолей отключать опухолеспецифичные эффекторные Т-клетки (например, см. Fishman P. et al. (2009), *Handb. Exp. Pharmacol.* 193:399-441). Более того, оказалось, что аденозиновая сигнализация через рецептор $A_{2A}R$ является перспективной петлей отрицательной обратной связи, и доклинические исследования подтвердили, что блокирование активации $A_{2A}R$ может заметно усиливать противоопухолевый иммунитет (Sitkovsky M.V. et al. (2014), *Cancer Immun. Res.* 2:598-605).

Аденозиновый рецептор 2B ($A_{2B}R$).

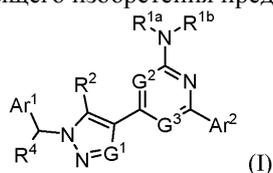
$A_{2B}R$ (также называемый $AdoRA_{2B}$) представляет собой GPCR, который встречается во многих различных типах клеток. Он требует более высоких концентраций аденозина для активации, чем другие подтипы аденозиновых рецепторов (например, A_{1R} , $A_{2A}R$ и A_{3R}) (Fredholm B.V. et al. (2001), *Biochem. Pharmacol.* 61:443-448). Такие условия наблюдались, к примеру, в опухолях, где обычно наблюдается гипоксия. В отличие от других подтипов аденозиновых рецепторов, $A_{2B}R$ может играть важную роль в патофизиологических состояниях, связанных с массивным выделением аденозина. При этом селективная блокада или стимуляция этого подтипа аденозиновых рецепторов может не помешать многочисленным важным физиологическим функциям аденозина, опосредованным через другие подтипы аденозиновых рецепторов. Однако путь, ведущий к опосредованному $A_{2B}R$ ингибированию, изучен не полностью.

Ключевым механизмом роста опухолей является ангиогенез. Процесс ангиогенеза сильно регулируется множеством ангиогенных факторов и запускается аденозином при определенных обстоятельствах, связанных с гипоксией. У человека $A_{2B}R$ экспрессируется в клетках микроваскулярного эндотелия, где он играет важную роль в регуляции экспрессии таких ангиогенных факторов, как фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF). В некоторых типах опухолей отмечалось, что гипоксия вызывает повышение экспрессии $A_{2B}R$, свидетельствуя о том, что рецепторы $A_{2B}R$ играют решающую роль в опосредовании эффектов аденозина на ангиогенез. Таким образом, блокирование $A_{2B}R$ может ограничивать рост опухолей путем ограничения подачи кислорода к опухолевым клеткам. Кроме того, эксперименты по активации аденилатциклазы показывают, что рецепторы $A_{2B}R$ являются единственным подтипом аденозиновых рецепторов в определенных опухолевых клетках, свидетельствуя о том, что антагонисты $A_{2B}R$ могут проявлять эффекты на определенные типы опухолей (например, см. Feoktistov I. et al. (2003), *Circ. Res.*

92:485-492).

Последние данные усложняют понимание точной роли модуляторов $A_{2B}R$. Как изложено выше, данные подтверждают, что рецепторы $A_{2B}R$ играют важную роль в опосредовании эффектов аденозина на рост и прогрессирование опухолей. Действительно, ингибирование ангиогенеза и ингибирование фосфорилирования ERK1/2 представляют наиболее интересные эффекты для потенциальной противораковой терапии на основе $A_{2B}R$ в качестве мишени. Однако ингибирование ангиогенеза требует применения антагонистов $A_{2B}R$, тогда как ингибирование передачи сигналов роста через другие клинически значимые пути (например, MAP-киназный путь) может осуществляться посредством обработки агонистами $A_{2B}R$ (например, см. Graham S. et al. (2001), Eur. J. Pharmacol. 420:19-26). Результаты дополнительных экспериментов могут означать то, что и агонисты, и антагонисты будут составлять полезные варианты лечения в сочетании с другими терапевтическими мероприятиями, если их использовать на разных стадиях заболевания и лечения.

В одном конкретном аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения формулы (I)



либо их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты,

где G^1 означает N или CR^{3a} ,

G^2 означает N или CR^{3b} ;

G^3 означает N или CR^{3c} ;

R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} , каждый независимо, означают H, дейтерий или C_{1-6} алкил;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из:

i) H или дейтерия,

ii) C_{1-8} алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^5 ,

iii) $-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^5 ,

iv) $-C(O)-R^6$,

v) Y, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^7 , и

vi) $-X^1-Y$, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^7 ;

или R^{1a} и R^{1b} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями R^8 , причем гетероциклоалкил содержит 0-2 дополнительных гетероатома на вершинах кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

каждый Y означает C_{3-8} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 дополнительных гетероатома на вершинах кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

R^2 и R^4 , каждый независимо, означают H, дейтерий или C_{1-3} алкил;

Ar^1 означает 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^9 ;

Ar^2 означает фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^{10} ;

причем 5-6-членный гетероарил у Ar^1 и Ar^2 каждый независимо содержит 1-3 гетероатома на вершинах кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N, N^+ -O⁻ и S;

каждый X^1 означает C_{1-6} алкилен;

каждый R^5 выбран независимо из группы, состоящей из гидроксила, C_{3-8} циклоалкила, фенила, -O-фенила, $-C(O)OR^a$ и оксо;

каждый R^6 означает C_{1-8} алкил или Y, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, -O-фенила, фенила и -O- C_{1-8} алкила;

каждый R^7 выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, гидроксила, -O- C_{1-8} алкила, оксо и $C(O)OR^a$;

каждый R^8 выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, гидроксила и оксо;

каждый R^9 выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} дейтероалкила, -O- C_{1-8} алкила, -O- C_{1-8} дейтероалкила, $-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, -O- X^1O-C_{1-8} алкила, $-X^1O-X^1O-C_{1-8}$ алкила, $-C(O)OR^a$, галогена, циано, NR^bR^c , Y, $-X^1-C_{3-8}$ циклоалкила и $-X^2-Z$, где X^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, $-C_{1-6}$ алкилен-O-, $-C(O)-$ и $-S(O)_2-$, Z означает 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома на вершинах кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, причем каждый из указанных заместителей R^9 необязательно замещен 1-3 R^{11} ;

каждый R^{10} выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} дейтероалкила, галогена, циано, -O- C_{1-8} алкила, -O- C_{1-8} дейтероалкила, $-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, -O- X^1O-C_{1-8} алкила, $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)NR^dR^e$ и 4-6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома на вершинах кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, причем каждый из указанных заместителей R^{10} необязательно замещен 1-3 R^{12} , или же два R^{10} на соседних вершинах кольца у Ar^2 необязательно соединяются с образованием 5-членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного 1-2 галогенами;

каждый R^{11} выбран независимо из группы, состоящей из гидроксила, галогена, циано, $-NR^{dR^c}$, $-C(O)OR^a$, фенила, C_{3-8} циклоалкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $C(O)OR^a$;

каждый R^{12} выбран независимо из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-C(O)OR^a$;

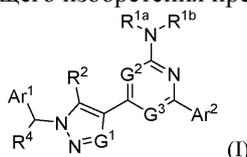
каждый R^a означает H, дейтерий или C_{1-6} алкил;

каждый R^b и R^c выбран независимо из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-8} алкила, $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)OR^a$ и $-X^1-C(O)OR^a$;

каждый R^d и R^e выбран независимо из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-8} алкила, $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила;

при условии, что когда каждый G^1 и G^2 означает N, G^3 означает CH, R^2 означает CH_3 , а каждый R^{1a} и R^{1b} означает H или дейтерий, то Ar^2 не означает 2-тиенил, фенил, 2-, 3- или 4-метоксифенил, 3- или 4-галофенил, 2,4-диметоксифенил, 2,4-дихлорфенил либо 2- или 4-метилфенил.

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I)



либо его фармацевтически приемлемая соль,

где G^1 означает N или CR^{3a} ;

G^2 означает N или CR^{3b} ;

G^3 означает N или CR^{3c} ;

R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} , каждый независимо, означают H, дейтерий или C_{1-6} алкил;

R^{1a} и R^{1b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из:

i) H или дейтерия,

ii) C_{1-8} алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^5 ,

iii) $-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^5 ,

iv) $-C(O)-R^6$,

v) Y, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^7 , и

vi) $-X^1-Y$, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^7 ;

или R^{1a} и R^{1b} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями R^8 , причем гетероциклоалкил содержит 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

каждый Y означает C_{3-8} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

R^2 и R^4 , каждый независимо, означают H, дейтерий или C_{1-3} алкил;

Ar^1 означает 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^9 ;

Ar^2 означает фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^{10} ;

где 5-6-членный гетероарил у Ar^1 и Ar^2 каждый независимо содержит 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N, N^+-O^- и S;

каждый X^1 означает C_{1-6} алкилен;

каждый R^5 выбран независимо из группы, состоящей из гидроксила, C_{3-8} циклоалкила, фенила, $-O-$ фенила, $-C(O)OR^a$ и оксо;

каждый R^6 означает C_{1-8} алкил или Y, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, $-O-$ фенила, фенила и $-O-C_{1-8}$ алкила;

каждый R^7 выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, гидроксила, $-O-C_{1-8}$ алкила, оксо и $C(O)OR^a$;

каждый R^8 выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, гидроксила и оксо;

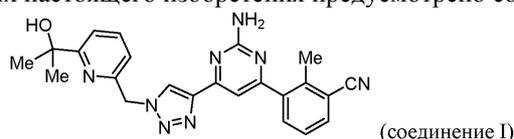
каждый R^9 выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} дейтероалкила, $-O-C_{1-8}$ алкила, $-O-C_{1-8}$ дейтероалкила, $-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-O-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-X^1-O-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-C(O)OR^a$, галогена, циано, NR^{bR^c} , Y, $-X^1-C_{3-8}$ циклоалкила и $-X^2-Z$, где X^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, $-C_{1-6}$ алкилен- $O-$, $-C(O)-$ и $-S(O)_2-$, Z означает 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, причем каждый из указанных заместителей R^9 необязательно замещен 1-3 R^{11} ;

каждый R^{10} выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} дейтероалкила, галогена, циано, $-O-C_{1-8}$ алкила, $-O-C_{1-8}$ дейтероалкила, $-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-O-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)NR^{dR^c}$ и 4-6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, причем каждый из указанных заместителей R^{10} необязательно замещен 1-3 R^{12} , или два R^{10} на соседних атомах кольца у Ar^2 необязательно соединяются с образованием 5-членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного 1-2 галогенами;

каждый R^{11} выбран независимо из группы, состоящей из гидроксила, галогена, циано, $-NR^{dR^c}$,

-C(O)OR^a, фенила, C₃₋₈циклоалкила и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного C(O)OR^a;
 каждый R¹² выбран независимо из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, -C(O)OR^a;
 каждый R^a означает H, дейтерий или C₁₋₆алкил;
 каждый R^b и R^c выбран независимо из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₈алкила,
 -S(O)₂-C₁₋₆алкила, -C(O)OR^a и -X¹-C(O)OR^a;
 каждый R^d и R^e выбран независимо из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₈алкила,
 -S(O)₂-C₁₋₆алкила;
 при условии, что когда каждый G¹ и G² означает N, G³ означает CH, R² означает CH₃, а каждый R^{1a}
 и R^{1b} означает H или дейтерий, то Ar² не означает 2-тиенил, фенил, 2-, 3- или 4-метоксифенил, 3- или
 4-галофенил, 2,4-диметоксифенил, 2,4-дихлорфенил либо 2- или 4-метилфенил.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы



либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват.

Как описано далее, соединение I является сильным антагонистом A_{2A}R и A_{2B}R с эффективностью на обоих рецепторах менее 10 нМ.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предусмотрены способы лечения или профилактики рака у субъектов (например, людей), включающие введение им терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного описанного здесь ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R. В некоторых воплощениях настоящее изобретение включает способы лечения или профилактики рака у субъектов путем введения им по меньшей мере одного из описанных здесь соединений в количестве, эффективном для регрессии или прекращения прогрессирования опосредованной A_{2A}R иммуносупрессии. В некоторых воплощениях опосредованная A_{2A}R иммуносупрессия опосредуется антигенпрезентирующими клетками (АРС).

Примеры раковых заболеваний, которые можно лечить с помощью описанных здесь соединений и композиций, включают, без ограничения, рак простаты, толстой кишки, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, эндометрия, головного мозга, печени, мочевого пузыря, яичников, яичек, головы, шеи, кожи (включая меланому и базально-клеточный рак), мезотелиальной оболочки, лейкоцитов (включая лимфому и лейкоз), пищевода, молочной железы, мышц, соединительной ткани, легких (включая мелко-клеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), надпочечников, щитовидной железы, почек или костей; глиобластому, мезотелиому, почечно-клеточный рак, рак желудка, саркому, хориокарциному, базально-клеточный рак кожи и семиному яичек. В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак представляет собой меланому, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак простаты, рак легких, лейкоз, опухоль головного мозга, лимфому, саркому, рак яичников, рак головы и шеи, рак шейки матки или саркому Капоши. Раковые заболевания, которые являются кандидатами для лечения с помощью соединений и композиций настоящего изобретения, подробно обсуждаются ниже.

Настоящим изобретением предусмотрены способы лечения субъектов, получающих пересадку костного мозга или пересадку стволовых клеток периферической крови, путем введения терапевтически эффективного количества ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R, достаточного для усиления реакции гиперчувствительности замедленного типа на опухолевый антиген, замедления время до рецидива посттрансплантационной злокачественности, повышения периода выживания без рецидива после трансплантации и/или повышения долгосрочной выживаемости после трансплантации.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предусмотрены способы лечения или профилактики инфекционных заболеваний (например, вирусных инфекций) у субъектов (например, людей), включающие введение им терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R (например, нового ингибитора по настоящему изобретению). В некоторых воплощениях инфекционное заболевание представлено вирусной инфекцией (например, хронической вирусной инфекцией), бактериальной инфекцией, грибковой инфекцией или паразитарной инфекцией. В некоторых воплощениях вирусная инфекция представлена вирусом иммунодефицита человека или цитомегаловирусом.

Еще в других воплощениях настоящего изобретения предусмотрены способы лечения или профилактики иммунологических заболеваний, расстройств или состояний у субъектов (например, людей), включающие введение им терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного описанного здесь ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R. Примеры иммунологических заболеваний, расстройств и состояний описаны ниже.

Потенциальными показаниями для соединений-ингибиторов A_{2A}R/A_{2B}R по настоящему изобретению являются и другие заболевания, расстройства и состояния, которые можно лечить или предотвращать, полностью или частично, путем модуляции активности A_{2A}R/A_{2B}R.

Настоящим изобретением также предусмотрено применение описанных здесь ингибиторов A_{2A}R/A_{2B}R в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами. Одно или несколько

дополнительных средств могут обладать какой-то активностью, модулирующей аденозиновые A_{2A} -рецепторы и/или аденозиновые A_{2B} -рецепторы; с другой стороны, они могут функционировать по другим механизмам действия. В некоторых воплощениях такие средства включают лучевую терапию (например, локализованную лучевую терапию или лучевую терапию всего организма) и/или другие способы лечения нефармакологического характера. При использовании комбинированной терапии описанные здесь соединения и одно из дополнительных средств могут быть в виде одной композиции или нескольких композиций, а способы лечения могут проводиться одновременно, последовательно или по каким-то другим схемам. К примеру, настоящим изобретением предусмотрена схема лечения, в которой за фазой облучения следует фаза химиотерапии. Комбинированная терапия может обладать аддитивным или синергическим действием. Другие преимущества комбинированной терапии описаны ниже.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предусмотрено применение описанных здесь ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунитета. Было показано, что блокирование контрольных точек иммунитета, которое приводит к усилению антиген-специфичных Т-клеточных ответов, является перспективным подходом к терапии рака у человека. Примеры контрольных точек иммунитета (лигандов и рецепторов), которые являются кандидатами для блокирования, а некоторые избирательно подвергаются повышающей регуляции в различных типах опухолевых клеток, включают PD1 (белок-1 запрограммированной смерти клеток); PDL1 (лиганд PD1); BTLA (аттенуатор В- и Т-лимфоцитов); CTLA4 (ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген-4); TIM3 (белок-3 Т-клеточной мембраны); LAG3 (ген активации лимфоцитов 3); TIGIT (Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM) и ингибиторные рецепторы клеток-киллеров. Ингибиторы контрольных точек иммунитета и комбинированная терапия с ними подробно обсуждаются здесь в другом месте.

В других воплощениях настоящего изобретения предусмотрены способы лечения рака у субъектов, включающие введение им терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ и по меньшей мере одного химиотерапевтического средства, причем такие средства включают, без ограничения, алкилирующие средства (например, азотистые аналоги иприта, как-то хлорамбуцил, циклофосфамид, изофамид, мехлоретамин, мелфалан и урамустин; азиридины типа тиотепа; эфиры метансульфоната типа бусульфана; аналоги нуклеозидов (например, гемцитабин); нитрозомочевины типа кармустина, ломустина и стрептозоцина, ингибиторы топоизомеразы-1 (например, иринотекан), комплексы платины типа цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина, биоредуктивные алкиляторы типа митомицина, прокарбазина, дакарбазина и альтретамина); препараты на основе антрациклина (например, доксорубин, даунорубин, эпирубин и идарубин); препараты, вызывающие разрывы нитей ДНК (например, блеомицин); ингибиторы топоизомеразы II (например, амсакрин, дактиномицин, даунорубин, идарубин, митоксантрон, доксорубин, этопозид и тенипозид); препараты, связывающиеся с малой бороздкой в ДНК (например, пликамицин); антиметаболиты (например, антагонисты фолата типа метотрекса-та и триметрексата; антагонисты пиримидинов, как-то фторурацил, фтордезоксифуридин, CB3717, азацитидин, цитарабин и флоксурин; антагонисты пуринов, как-то меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин, пентостатин; ингибиторы аспарагиназы и рибонуклеотидредуктазы типа гидроксимочевины); препараты, взаимодействующие с тубулином (например, винкристин, эстрамустин, винбластин, доцетаксол, производные эпотилона и паклитаксель); гормональные препараты (например, эстрогены; конъюгированные эстрогены; этинилэстрадиол; диэтилстильбестрол; хлортианисен; иденестрол; такие прогестины, как гидроксипрогестерон капроат, медроксипрогестерон и мегестрол; и такие андрогены, как тестостерон, тестостерон-пропионат, флуоксиместерон и метилтестостерон); кортикостероиды надпочечников (например, преднизон, дексаметазон, метилпреднизолон и преднизолон); релизинг-факторы лютеинизирующего гормона или антагонисты гонадотропин-релизинг-гормона (например, лейпролид ацетат и гoserelin ацетат); антигормональные препараты (например, тамоксифен, антиандрогеновые препараты типа флутамида; и антиадренальные препараты типа митотана и аминоглутетимида). Настоящим изобретением также предусмотрено применение ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ в комбинации с другими средствами, известными в данной области (например, триоксидом мышьяка), и другими химиотерапевтическими средствами, разработанными в будущем.

В некоторых воплощениях, относящихся к способам лечения рака, введение терапевтически эффективного количества описанного здесь ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим средством приводит к тому, что выживаемость при раке будет выше, чем выживаемость при раке, наблюдаемая при ведении того или другого поодиночке. В других воплощениях, относящихся к способам лечения рака, введение терапевтически эффективного количества описанного здесь ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим средством приводит к большему уменьшению размера опухолей или большему замедлению роста опухолей, чем уменьшение размера опухолей или роста опухолей, наблюдаемое при введении лишь одного средства.

В других воплощениях настоящего изобретения предусмотрены способы лечения или профилактики рака у субъектов, включающие введение им терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного описанного здесь ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ и по меньшей мере одного ингибитора передачи сигналов (STI). В одном конкретном воплощении по меньшей мере один STI выбирают из группы, состоящей из ингибиторов киназы Vcr-Abl, ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGF),

ингибиторов рецептора HER2/neu и ингибиторов фарнезилтрансферазы (FTI). Другие потенциальные STI приведены здесь в другом месте.

Настоящим изобретением также предусмотрены способы усиления отторжения опухолевых клеток у субъектов, включающие введение ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R в комбинации по меньшей мере с одним химиотерапевтическим средством и/или лучевой терапией, в результате чего отторжение опухолевых клеток будет больше, чем при введении одного лишь ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R, химиотерапевтического средства или только при лучевой терапии.

В других воплощениях настоящего изобретения предусмотрены способы лечения рака у субъектов, включающие введение им терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R и по меньшей мере одного иммуномодулятора, отличного от ингибиторов A_{2A}R/A_{2B}R. В определенных воплощениях по меньшей мере один иммуномодулятор выбирают из группы, состоящей из CD40L, B7, B7RP1, анти-CD40, анти-CD38, анти-ICOS, лиганда 4-1BB, противораковой вакцины из дендритных клеток, IL2, IL12, ELC/CCL19, SLC/CCL21, MCP-1, IL-4, IL-18, TNF, IL-15, MDC, IFN- α -13, M-CSF, IL-3, GM-CSF, IL-13, анти-IL-10 и индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (ID01). Другие потенциальные иммуномодуляторы приведены здесь в другом месте.

Настоящим изобретением предусмотрены воплощения, включающие способы лечения или профилактики инфекционных заболеваний (например, вирусных инфекций) у субъектов (например, людей), включающие введение им терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного описанного здесь ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R и терапевтически эффективного количества противомикробного средства.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения дополнительным терапевтическим средством служит цитокин, включая, к примеру, колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF) или лиганд FLT3. Настоящим изобретением также предусмотрены способы лечения или профилактики вирусных инфекций (например, хронических вирусных инфекций), включая, без ограничения, вирус гепатита С (HCV), вирус папилломы человека (HPV), цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барр (EBV), вирус ветряной оспы, вирус Коксаки и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Применение описанных здесь соединений для лечения (отдельно или в составе комбинированной терапии) инфекций более подробно обсуждается далее.

В дополнительных воплощениях лечение инфекционных заболеваний осуществляется путем совместного введения вакцины в сочетании с введением терапевтически эффективного количества ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R по настоящему изобретению. В некоторых воплощениях вакцина представлена противовирусной вакциной, включая, к примеру, вакцину против ВИЧ. В других воплощениях вакцина эффективна против туберкулеза или малярии. В других воплощениях вакцина представлена противоопухолевой вакциной (например, вакциной, действующей против меланомы); противоопухолевая вакцина может содержать генетически модифицированные опухолевые клетки или клетки генетически модифицированной линии, включая генетически модифицированные опухолевые клетки или клетки генетически модифицированной линии, которые были трансфицированы для экспрессии колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF). В определенных воплощениях вакцина включает один или несколько иммуногенных пептидов и/или дендритные клетки.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предусмотрены способы применения описанных здесь соединений в комбинации с одним или несколькими противомикробными средствами.

В некоторых воплощениях, относящихся к лечению инфекций путем введения ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, симптом инфекции, наблюдаемый после введения ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R и дополнительного терапевтического средства, улучшается по сравнению с тем же симптомом инфекции после введения того или другого поодиночке. В некоторых воплощениях наблюдаемым симптомом инфекции может быть снижение вирусной нагрузки, увеличение количества Т-клеток CD4⁺, уменьшение оппортунистических инфекций, повышение продолжительности выживания, устранение хронической инфекции либо их комбинация.

Раскрытие сущности изобретения

Перед дальнейшим описанием настоящего изобретения следует уяснить, что изобретение не ограничивается изложенными здесь конкретными воплощениями, а также что используемая здесь терминология предназначена только для описания конкретных воплощений, а не для его ограничения.

Когда приводится диапазон значений, то подразумевается, что изобретение охватывает каждое промежуточное значение, до десятой части единицы нижнего предела, если из контекста четко не следует иное, между верхним и нижним пределом этого диапазона и любым другим указанным или промежуточным значением в указанном диапазоне. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут независимо входить в меньшие диапазоны и также охватываются изобретением, с учетом любых специально исключенных пределов в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, то диапазоны, исключаящие один или оба из этих включенных пределов, также включены в изобретение. Если не указано иначе, все используемые здесь технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно понимаются рядовыми специалистами в той области, к которой относится данное изобретение.

В настоящем изобретении формы единственного числа включают значения множественного числа, если из контекста четко не следует иное. Также следует отметить, что формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключить любой необязательный элемент. При этом такое утверждение должно служить в качестве предшествующего основания для применения такой исключающей терминологии, как "исключительно", "только" и т.п. в связи с указанием элементов формулы или с использованием "отрицательного" ограничения.

Обсуждаемые здесь публикации приводятся исключительно для их раскрытия до даты подачи заявки на данное изобретение. Кроме того, приведенные даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации, для которых может потребоваться независимое подтверждение.

Общее.

Здесь представлены, к примеру, соединения и композиции для ингибирования аденозиновых A_{2A} -рецепторов ($A_{2A}R$) и/или аденозиновых A_{2B} -рецепторов ($A_{2B}R$) и содержащие их фармацевтические композиции. Здесь также представлены, к примеру, способы лечения или профилактики заболеваний, устройств или состояний либо их симптомов посредством ингибирования аденозиновых A_{2A} -рецепторов ($A_{2A}R$) и/или аденозиновых A_{2B} -рецепторов ($A_{2B}R$).

Определения

Если не указано иначе, следующие термины должны иметь значения, изложенные ниже. Другие термины определяются в других местах по всему описанию.

Термин "алкил" сам по себе или в составе другого заместителя означает, если не указано иначе, линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий указанное число атомов углерода (т.е. C_{1-8} означает от одного до восьми атомов углерода). Алкил может содержать любое количество атомов углерода, как-то C_{1-2} , C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-5} , C_{1-6} , C_{1-7} , C_{1-8} , C_{1-9} , C_{1-10} , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_{4-5} , C_{4-6} и C_{5-6} . Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и др.

Термин "алкилен" относится к линейным или разветвленным насыщенным алифатическим радикалам, содержащим указанное число атомов углерода и связывающим по меньшей мере две другие группы, т.е. это двухвалентные углеводородные радикалы. Две части, связанные с алкиленом, могут соединяться с одним и тем же атомом или с разными атомами алкилена. Например, линейный алкилен может представлять собой двухвалентный радикал $-(CH_2)_n-$, где n равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Типичные алкиленовые группы включают, без ограничения, метилен, этилен, пропилен, изопропилен, бутилен, изобутилен, втор-бутилен, пентилен и гексилен. Алкиленовые группы, которые часто называются группами X^1 или X^2 в настоящей заявке, могут быть замещенными или незамещенными. Когда группа, включающая X^1 или X^2 , необязательно замещена, то подразумевается, что необязательные замены могут быть в алкиленовой части группировки.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородным кольцам, содержащим указанное число атомов в кольце (например, C_{3-6} -циклоалкил) и полностью насыщенным или содержащим не более одной двойной связи между вершинами кольца. Термин "циклоалкил" также относится к таким бициклическим и полициклическим углеводородным кольцам, к примеру, как бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и т.д.

В некоторых воплощениях циклоалкильные соединения настоящего изобретения представлены моноциклическими C_{3-6} -циклоалкилами.

Термин "гетероциклоалкил" относится к циклоалкильным кольцам с указанным числом вершин (или членов) кольца и содержащим от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, которые заменяют от одного до пяти атомов углерода на вершинах, причем атомы азота и серы необязательно окислены, а атомы азота необязательно являются четвертичными. Гетероциклоалкил может представлять собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему. Неограничительные примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактam, валеролактam, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, пиперидин, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S,S-оксид, пиперазин, пиран, пиридон, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, хинуклидин и др. Гетероциклоалкильная группа может присоединяться к остальной части молекулы через кольцевой атом углерода или гетероатом.

В настоящем изобретении волнистая линия "~~~~", которая пересекает простую, двойную или тройную связь в любой представленной здесь химической структуре, означает точку присоединения простой, двойной или тройной связи к остальной части молекулы. Кроме того, связь, проходящая к центру кольца (например, фенильного кольца), служит для указания присоединения к любой из доступных вершин кольца. Специалисты в данной области должны понимать, что несколько заместителей, представленных как присоединенные к кольцу, должны занимать вершины кольца, образуя устойчивые соединения и в остальном быть стерически совместимыми. Для двухвалентных компонентов такое представление должно включать обе ориентации (вперед или назад). Например, группа "-C(O)NH-" должна включать связи в любой ориентации: -C(O)NH- или -NHС(O)-, точно так же "-O-CH₂CH₂-" может означать как -O-CH₂CH₂-, так и -CH₂CH₂-O-.

Термины "галоген" или "галоген" сами по себе или в составе другого заместителя, если не указано иначе, означают атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, такие термины, как "галоалкил", включают моногалоалкилы и полигалоалкилы. Например, термин "C₁₋₄галоалкил" может включать трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п.

Термин "арил", если не указано иначе, означает ненасыщенную, как правило, ароматическую углеводородную группу, которая может представлять собой одно кольцо или несколько колец (до трех колец), которые конденсированы вместе или ковалентно связаны. Неограничительные примеры арильных групп включают фенил, нафтил и бифенил.

Термин "гетероарил" относится к арильным группам (или кольцам), содержащим от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем атомы азота и серы необязательно окислены, а атомы азота необязательно являются четвертичными. Гетероарильная группа может присоединяться к остальной части молекулы через гетероатом. Неограничительные примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензимидазол, бензопиразол, бензотриазол, бензизоксазол, изобензофурил, изоиндолил, индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, пиразолопиримидинил, имидазопиридин, бензотиазол, бензофуранил, бензотиенил, индолил, хинолил, изохинолил, изотиазол, пиразол, индазол, птеридинил, имидазол, триазол, тетразол, оксазол, изоксазол, триадиазол, пирролил, тиазол, фуранил, тиенил и др. Заместители для гетероарильного кольца могут быть выбраны из числа приемлемых заместителей, описанных ниже.

Вышеприведенные термины (например, "алкил", "арил" и "гетероарил") в некоторых воплощениях должны быть необязательно замещенными. Отдельные заместители для каждого типа радикалов приведены ниже.

Необязательными заместителями для алкильных радикалов (включая группы, которые обычно называют алкиленами, алкенилами и алкинилами) могут быть различные группы, выбранные из галогена, -OR', -NR'R", -SR', -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR'R"', -NR"C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'S(O)₂R", -CN (циано), -NO₂, арила, арилокси, оксо, циклоалкила и гетероциклоалкила в количестве от 0 до (2^{m'}+1), где m' - общее число атомов углерода в таком радикале. R', R" и R"', каждый независимо, означают водород, незамещенный C₁₋₈алкил, незамещенный арил, арил, замещенный 1-3 галогенами, C₁₋₈алкокси или C₁₋₈тиоалкоксигруппами либо незамещенными арил-C₁₋₄алкильными группами. Когда R' и R" присоединяются к одному и тому же атому азота, они вместе с атомом азота могут образовывать 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо. Например, -NR'R" может означать 1-пирролидинил или 4-морфолинил.

Необязательными заместителями для циклоалкильных и гетероциклоалкильных радикалов могут быть различные группы, выбранные из алкила, необязательно замещенного C(O)OR', галогена, OR', -NR'R", -SR', -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR'R"', -NR"C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'S(O)₂R", -CN (циано), -NO₂, арила, арилокси и оксо. R', R" и R"', каждый независимо, означают водород, незамещенный C₁₋₈алкил, незамещенный арил, арил, замещенный 1-3 галогенами, C₁₋₈алкокси или C₁₋₈тиоалкоксигруппами либо незамещенными арил-C₁₋₄алкильными группами.

Аналогичным образом, необязательными заместителями для арильных и гетероарильных групп являются различные группы, которые обычно выбирают из -галогена, -OR', -OC(O)R', -NR'R", -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R", -C(O)R', -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR"C(O)₂R', -NR'-C(O)NR'R"', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'S(O)₂R", -N₃, перфтор(C₁₋₄)алкокси и перфтор(C₁₋₄)алкила, в количестве от 0 до общего числа открытых валентностей в ароматической кольцевой системе; причем R', R" и R"' выбраны независимо из водорода, C₁₋₈алкила, C₁₋₈галогеналкила, C₃₋₆циклоалкила, C₂₋₈алкенила и C₂₋₈алкинила. Другими подходящими заместителями являются вышеприведенные заместители для арилов, присоединяемые к кольцевому атому алкиленовой цепочкой из 1-6 атомов углерода.

Два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены на заместители формулы -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, где T и U независимо означают -NH-, -O-, -CH₂- или простую связь, а q - целое число от 0 до 2. Или же два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены на заместители формулы -A-(CR^fR^g)_r-B-, где A и B независимо означают -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- или простую связь, r - целое число от 1 до 3, а R^f и R^g, каждый независимо, означают H или галоген. Одна из простых связей образовавшегося при этом нового кольца может быть необязательно заменена на двойную связь. Или же два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены на заместители формулы -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, где s и t независимо - целые числа от 0 до 3, а X означает -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- или -S(O)₂NR'-. Заместитель R' в -NR'- и -S(O)₂NR'- выбран из водорода или незамещенного C₁₋₆алкила.

В настоящем изобретении термин "гетероатом" охватывает кислород (O), азот (N), серу (S) и кремний (Si).

Термин "фармацевтически приемлемые соли" охватывает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей у описанных здесь соединений. Когда соединения настоящего изобретения содержат сравнительно кислые функциональные группы, то соли с основаниями могут быть получены путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством требуемого основания, в чистом виде либо в подходящем инертном растворителе. Примеры солей, получаемых из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают алюминий, аммоний, кальций, медь, железо(III), железо(II), литий, магний, марганец(III), марганец(II), калий, натрий, цинк и др. Соли, получаемые из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, природные амины и т.п., как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-добензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиамины, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и др. Когда соединения настоящего изобретения содержат сравнительно основные функциональные группы, то соли с кислотами могут быть получены путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством требуемой кислоты, в чистом виде либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей с кислотами включают соли, получаемые из неорганических кислот типа соляной, бромистоводородной, азотной, угольной, гидроугольной, фосфорной, гидрофосфорной, дигидрофосфорной, серной, гидросерной, йодистоводородной или фосфористой кислоты и др., а также соли, получаемые из относительно нетоксичных органических кислот типа уксусной, пропионовой, изомасляной, малоновой, бензойной, янтарной, суберовой, фумаровой, миндальной, фталевой, бензолсульфоновой, п-толилсульфоновой, лимонной, винной, метансульфоновой и др. Также включены соли аминокислот типа аргината и др. и соли органических кислот типа глюкокуроновой или галактууроновой кислоты и др. (например, см. Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения настоящего изобретения содержат и основные, и кислотные функциональные группы, что позволяет превращать эти соединения в соли с основаниями или с кислотами.

Нейтральные формы соединений можно регенерировать путем контактирования соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения стандартным способом. Исходные формы соединений отличаются от различных солевых форм определенными физическими свойствами типа растворимости в полярных растворителях, но во всем остальном соли эквивалентны исходным формам соединений для целей настоящего изобретения. Наряду с солевыми формами, настоящим изобретением предусмотрены соединения, которые находятся в виде пролекарств. Пролекарственные формы описанных здесь соединений представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с образованием соединений настоящего изобретения. Кроме того, пролекарственные формы могут быть преобразованы в соединения настоящего изобретения химическими или биохимическими методами в среде *ex vivo*. К примеру, пролекарства могут медленно превращаться в соединения настоящего изобретения при помещении их в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства описаны здесь более подробно в другом месте.

В дополнение к солевым формам, настоящим изобретением предусмотрены соединения, которые находятся в виде пролекарств. Пролекарственные формы описанных здесь соединений представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с образованием соединений настоящего изобретения. Кроме того, пролекарственные формы могут быть преобразованы в соединения настоящего изобретения химическими или биохимическими методами в среде *ex vivo*. К примеру, пролекарства могут медленно превращаться в соединения настоящего изобретения при помещении их в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в несольватированном виде, а также в сольватированном виде, включая гидратированные формы. В общем, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и входят в рамки настоящего изобретения. Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В общем, все физические формы эквивалентны для применения, предусмотренного настоящим изобретением, и входят в рамки настоящего изобретения.

Некоторые соединения настоящего изобретения содержат асимметрические атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и индивидуальные изомеры (например, отдельные энантиомеры) входят в рамки настоящего изобретения. При стереохимическом представлении подразумевается, что они относятся к таким соединениям, в которых присутствует один из изомеров и практически отсутствует другой изомер. "Практически отсутствует" другой изомер означает, что соотношение двух изомеров составляет по меньшей мере 80/20, более предпочтительно 90/10 или 95/5 или больше. В некоторых воплощениях один из изомеров должен

присутствовать в количестве по меньшей мере 99%.

Соединения настоящего изобретения также могут содержать неестественные доли атомных изотопов по одному или нескольким атомам, входящим в состав таких соединений. Неестественная доля изотопа может определяться в пределах от количества, встречающегося в природе, до количества, составляющего 100% рассматриваемого атома. Например, соединения могут включать в себя радиоактивные изотопы, такие, к примеру, как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C), или нерадиоактивные изотопы, такие как дейтерий (^2H) или углерод-13 (^{13}C). Такие изотопные вариации могут обеспечить дополнительные применения к тем, что описаны в другом месте в настоящей заявке. К примеру, изотопные варианты соединений по изобретению могут найти дополнительное применение, включая, без ограничения, в качестве диагностических и/или визуализирующих реагентов или в качестве цитотоксических/радиотоксических терапевтических средств. Кроме того, изотопные варианты соединений по изобретению могут иметь измененные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, которые могут способствовать повышению безопасности, переносимости или эффективности во время лечения. Все изотопные варианты соединений настоящего изобретения, будь то радиоактивные или нет, входят в рамки настоящего изобретения.

Термины "пациент" или "субъект" применяются взаимозаменяемым образом и относятся к людям или другим животным (например, млекопитающим).

Термины "введение", "вводить" и им подобные, к примеру, в применении к субъектам, клеткам, тканям, органам или биологическим жидкостям относятся к контактированию, к примеру, ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$, содержащей его фармацевтической композиции или диагностического реагента с субъектами, клетками, тканями, органами или биологическими жидкостями. В контексте клеток введение включает контактирование (например, *in vitro* или *ex vivo*) реагента с клетками, а также контактирование реагента с жидкостью, причем жидкость находится в контакте с клетками.

Термины "лечить", "лечение", "обработка" и им подобные относятся к образу действий (типа введения ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ или содержащей его фармацевтической композиции), предпринимаемому после постановки диагноза, обнаружения и т.п. заболевания, расстройства или состояния либо его симптомов с тем, чтобы устранить, уменьшить, подавить, смягчить или улучшить, временно либо постоянно, по меньшей мере одну из основных причин заболевания, расстройства или состояния, поражающего субъекта, или по меньшей мере один из симптомов, связанных с заболеванием, расстройством, состоянием, поражающим субъекта. Таким образом, лечение включает подавление (например, прекращение развития или дальнейшего развития заболевания, расстройства или состояния либо связанных с ним клинических симптомов) активного заболевания.

Термин "нуждающийся в лечении" в настоящем изобретении относится к суждению, сделанному врачом или другим ухаживающим лицом о том, что субъект нуждается в или получит пользу от лечения. Это суждение делается на основании различных факторов, которые находятся в сфере компетенции врача или ухаживающего лица.

Термины "предотвращать", "предотвращение", "профилактика" и им подобные относятся к образу действий (типа введения ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ или содержащей его фармацевтической композиции), предпринимаемых таким образом (например, до возникновения заболевания, расстройства, состояния или его симптомов), чтобы предотвратить, подавить, задержать или уменьшить, временно или постоянно, риск развития у пациента заболевания, расстройства, состояния и т.п. (что определяется, к примеру, по отсутствию клинических симптомов) или замедлить его появление, как правило, в контексте субъекта, предрасположенного к определенному заболеванию, расстройству или состоянию. В определенных случаях эти термины также относятся к замедлению прогрессирования заболевания, расстройства или состояния либо к торможению его перехода в опасную или иную нежелательную стадию.

Термин "нуждающийся в профилактике" в настоящем изобретении относится к суждению, сделанному врачом или другим ухаживающим лицом, о том, что субъект нуждается в или получит пользу от профилактического лечения. Это суждение делается на основании различных факторов, которые находятся в сфере компетенции врача или ухаживающего лица.

Выражение "терапевтически эффективное количество" относится к введению средства субъекту, отдельно либо в составе фармацевтической композиции, в виде однократной дозы либо в составе ряда доз, в количестве, способном оказывать какое-либо ощутимое положительное действие на какой-либо симптом, аспект или характеристику заболевания, расстройства или состояния при введении субъекту. Терапевтически эффективное количество может быть установлено путем измерения соответствующих физиологических эффектов и может корректироваться в связи с режимом дозирования и диагностическим анализом состояния субъекта и т.п. К примеру, измерение уровня в сыворотке ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ (или, например, его метаболита) в определенное время после введения может указывать на то, что использовалось терапевтически эффективное количество.

Выражение "в количестве, достаточном для осуществления изменения" означает, что существует заметная разница между уровнем показателя, измеренным до (например, исходный уровень) и после проведения определенной терапии. Показатели включают в себя какие-либо объективные параметры (например, концентрация в сыворотке) или субъективные параметры (например, хорошее самочувствие у

субъекта).

Термин "небольшие молекулы" относится к химическим соединениям, у которых молекулярная масса составляет менее 10, менее 2 или менее 1 кДа. Небольшие молекулы включают, без ограничения, неорганические молекулы, органические молекулы, органические молекулы, содержащие неорганические компоненты, молекулы, содержащие радиоактивные атомы, и синтетические молекулы. В терапевтическом отношении небольшие молекулы могут лучше проникать в клетки, быть менее подверженными деградации и с меньшей вероятностью вызывать иммунные ответы, чем крупные молекулы.

Термин "лиганд" относится, к примеру, к пептидам, полипептидам, мембраносвязанным или мембранным молекулам либо их комплексам, которые могут действовать в качестве агонистов или антагонистов рецепторов. Лиганды охватывают природные и синтетические лиганды, например, цитокины, варианты, аналоги цитокинов, мутеины и связывающие композиции, полученные из антител, а также небольшие молекулы. Термин также охватывает вещества, которые не являются ни агонистами, ни антагонистами, но могут связываться с рецептором, не оказывая значительного влияния на его биологические свойства, например, сигнализацию или адгезию. Кроме того, термин включает и такие мембранные лиганды, которые подверглись изменению, например, химическими или рекомбинантными методами, на растворимую версию мембраносвязанного лиганда. Лиганды или рецепторы могут быть полностью внутриклеточными, т.е. они могут находиться в цитозоле, ядре или каком-то другом внутриклеточном компартменте. Комплекс лиганда и рецептора именуется "лиганд-рецепторным комплексом".

Термины "ингибиторы" и "антагонисты" либо "активаторы" и "агонисты" относятся к ингибирующим или активирующим молекулам соответственно, к примеру, для активации, например, лиганда, рецептора, кофактора, гена, клеток, ткани или органа. Ингибиторы - это молекулы, которые уменьшают, блокируют, предотвращают, задерживают активацию, инактивируют, десенсибилизируют или подавляют, например, ген, белок, лиганд, рецептор или клетки. Активаторы - это молекулы, которые повышают, активируют, облегчают, усиливают активацию, сенсibiliзируют или стимулируют, например, ген, белок, лиганд, рецептор или клетки. Ингибиторы также можно определить как молекулы, которые снижают, блокируют или инактивируют конститутивную активность. "Агонист" - это молекула, которая взаимодействует с мишенью, вызывая или способствуя усилению активации мишени. "Антагонист" - это молекула, которая противодействует действию агониста. Антагонист предотвращает, снижает, ингибирует или нейтрализует активность агониста, причем антагонист также может предотвращать, ингибировать или снижать конститутивную активность мишени, например, рецептора-мишени, даже если нет идентифицированного агониста.

Термины "модулировать", "модуляция" и им подобные относятся к способности молекулы (например, активатора или ингибитора) повышать или уменьшать функцию или активность $A_{2A}R/A_{2B}R$, прямо или косвенно. Модулятор может действовать сам по себе или же использовать кофактор, например, белок, ион металла или небольшую молекулу. Примеры модуляторов включают низкомолекулярные соединения и другие биоорганические молекулы. Коммерчески доступны многочисленные библиотеки низкомолекулярных соединений (например, комбинаторные библиотеки) и могут служить отправной точкой для идентификации модулятора. Специалисты способны разработать один или несколько методов (например, биохимических или клеточных анализов), которыми можно проводить скрининг таких библиотек соединений для идентификации одного или нескольких соединений, обладающих нужными свойствами; после этого специалист по медицинской химии может оптимизировать такое одно или несколько соединений, к примеру, путем синтеза и оценки их аналогов и производных. Также при идентификации активаторов можно использовать методы синтетического и/или молекулярного моделирования.

"Активность" молекулы может означать или относиться к связыванию молекулы с лигандом или с рецептором; к каталитической активности; к способности стимулировать экспрессию генов либо сигнализацию, дифференцировку или созревание клеток; к антигенной активности; к модуляции активности других молекул; и др. Термин "пролиферативная активность" охватывает активность, которая стимулирует, необходима или специфически связана, к примеру, с нормальным делением клеток, а также с раком, опухолями, дисплазией, трансформацией клеток, метастазированием и ангиогенезом.

В настоящем изобретении термины "сравнимый", "сравнимая активность", "активность, сравнимая с", "сравнимый эффект", "эффект, сравнимый с" и им подобные являются относительными, которые можно рассматривать количественно и/или качественно. Значение терминов часто зависит от контекста, в котором они применяются. К примеру, два средства, которые оба активируют рецептор, можно рассматривать как дающие сравнимый эффект с качественной точки зрения, но эти же два средства можно рассматривать как не дающие сравнимого эффекта с количественной точки зрения, если одно средство способно достичь только 20% активности другого средства при определении принятым в данной области методом (например, анализа дозовой зависимости) или на принятой в данной области модели на животных. При сравнении одного результата с другим (например, одного результата с контрольным стандартом) "сравнимый" часто (хотя и не всегда) означает, что один результат отклоняется от контрольного стандарта менее чем на 35, на 30, на 25, на 20, на 15, на 10, на 7, на 5, на 4, на 3, на 2 или на 1%. В определенных воплощениях один результат сопоставим с контрольным стандартом, если он отклоняется от него менее чем на 15, на 10 или на 5%. В качестве примера, но без ограничения, активность или эффект

может относиться к эффективности, стабильности, растворимости или иммуногенности.

"Практически чистый" означает, что компонент составляет более 50% от общего состава композиции, как правило, более 60% от общего содержания полипептида. Более предпочтительно "практически чистый" относится к композициям, в которых представляющий интерес компонент составляет по меньшей мере 75%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или больше от всей композиции. В некоторых случаях полипептид должен составлять более 90 или более 95% от общего состава композиции.

Термины "специфически связывается" или "избирательно связывается" в отношении пары лиганд/рецептор, антитело/антиген или другой связывающей пары указывают на реакцию связывания, которая определяет присутствие белка в гетерогенной популяции белки и других биопрепаратов. Так, в определенных условиях указанный лиганд связывается с определенным рецептором и не связывается в существенной степени с другими белками, присутствующими в образце. В предусмотренном способе антитело или связывающая композиция, полученная из антигенсвязывающего сайта антитела, связывается со своим антигеном или его вариантом или мутеином со сродством, которое по меньшей мере в два раза больше, по меньшей мере в 10 раз больше, по меньшей мере в 20 раз или по меньшей мере в 100 раз больше, чем сродство с любым другим антителом или полученной из него связывающей композицией. В предпочтительном воплощении антитело должно иметь сродство более 10^9 л/моль при определении, например, по Скэтчгарду (Munsen et al. 1980, *Analyt. Biochem.* 107:220-239).

Термин "реакция", к примеру клетки, ткани, органа или организма, охватывает изменение биохимического или физиологического поведения, например концентрации, плотности, адгезии или миграции в биологическом компартменте, уровня экспрессии генов или состояния дифференцировки, причем изменение коррелирует с активацией, стимуляцией или обработкой либо с внутренними механизмами типа генетического программирования. В определенных контекстах термины "активация", "стимуляция" и им подобные относятся к активации клеток, которая регулируется внутренними механизмами, а также внешними факторами или факторами окружающей среды; тогда как термины "ингибирование", "подавление" и им подобные относятся к противоположным эффектам.

Термины "полипептид", "пептид" и "белок", которые применяются здесь взаимозаменяемо, относятся к полимерным формам из аминокислот любой длины, которые могут включать кодируемые генетически и не кодируемые генетически аминокислоты, химически или биохимически модифицированные или дериватизированные аминокислоты и полипептиды с модифицированным полипептидным остовом. Термины включают и слитые белки, в том числе, без ограничения, слитые белки с гетерологической аминокислотной последовательностью, слитые белки с гетерологичными и гомологичными лидерными последовательностями, с N-концевыми остатками метионина или без них; иммунологически меченые белки; и др.

В настоящем изобретении термины "варианты" и "гомологи" применяются взаимозаменяемо для обозначения таких аминокислотных последовательностей или ДНК, которые аналогичны контрольным аминокислотным или нуклеотидным последовательностям, соответственно. Термины охватывают встречающиеся в природе варианты и не встречающиеся в природе варианты. Встречающиеся в природе варианты включают гомологи (полипептиды и нуклеиновые кислоты, которые отличаются по аминокислотной или нуклеотидной последовательности, соответственно, от одного вида к другому) и аллельные варианты (полипептиды и нуклеиновые кислоты, которые отличаются по аминокислотной или нуклеотидной последовательности, соответственно, от одного индивида к другому в пределах вида). Так, варианты и гомологи включают природные последовательности ДНК и кодируемые ими белки и их изоформы, а также сплайс-варианты белка или гена. Термины также охватывают последовательности нуклеиновых кислот, которые отличаются по одному или нескольким основаниям от природной последовательности ДНК, но все же транскрибируются в аминокислотную последовательность, которая соответствует природному белку из-за вырожденности генетического кода. Не встречающиеся в природе варианты и гомологи включают полипептиды и нуклеиновые кислоты, которые содержат изменения в аминокислотной или нуклеотидной последовательности соответственно, причем изменения последовательности вводятся искусственно (например, мутеины); например изменения производятся в лаборатории под действием человека ("руками человека"). Таким образом, к не встречающимся в природе вариантам и гомологам могут относиться и такие, которые отличаются от природных последовательностей по одной или нескольким консервативным заменам и/или меткам и/или конъюгатам.

Термин "мутеины" в настоящем изобретении относится в широком смысле к мутантным рекомбинантным белкам. Эти белки обычно несут замену одной или нескольких аминокислот и часто получают из клонированных генов, которые подвергались сайт-направленному или случайному мутагенезу, либо из полностью синтетических генов.

Термины "ДНК", "нуклеиновая кислота", "молекула нуклеиновой кислоты", "полинуклеотид" и им подобные применяются здесь взаимозаменяемо для обозначения полимерных форм из нуклеотидов любой длины, будь то дезоксирибонуклеотидов или рибонуклеотидов, либо их аналогов. Неограничительные примеры полинуклеотидов включают линейные и кольцевые нуклеиновые кислоты, матричные РНК (мРНК), комплементарные ДНК (кДНК), рекомбинантные полинуклеотиды, векторы, зонды, праймеры и др.

Аденозиновые A_{2A} -рецепторы и аденозиновые A_{2B} -рецепторы и их ингибирование.

Как указано выше, для практического применения изобретения не требуется точное понимание основного механизма действия, по которому соединения настоящего изобретения осуществляют свое действие, а считается, что соединения (либо их подгруппа) ингибируют аденозиновые A_{2A} -рецепторы (A_{2AR}) и/или аденозиновые A_{2B} -рецепторы (A_{2BR}). С другой стороны, соединения (либо их подгруппа) могут ингибировать функционирование аденилатциклазы. Соединения (либо их подгруппа) также могут обладать ингибиторным действием и на аденозиновые A_{2A} -рецепторы (A_{2AR}), аденозиновые A_{2B} -рецепторы (A_{2BR}) и на аденилатциклазу. Хотя соединения по настоящему изобретению обычно именуется здесь ингибиторами аденозиновых A_{2A} -рецепторов (A_{2AR}) и/или аденозиновых A_{2B} -рецепторов (A_{2BR}), однако следует понимать, что термин "ингибиторы A_{2AR}/A_{2BR} " охватывает соединения, которые действуют индивидуально посредством ингибирования A_{2AR} , A_{2BR} или аденилатциклазы, и/или соединения, которые действуют посредством ингибирования A_{2AR} , A_{2BR} и аденилатциклазы.

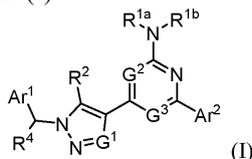
Идентификация ингибиторов аденозиновых A_{2A} -рецепторов и аденозиновых A_{2B} -рецепторов, обладающих нужными характеристиками.

Настоящее изобретение частично относится к идентификации ингибиторов аденозиновых A_{2A} -рецепторов и/или аденозиновых A_{2B} -рецепторов по меньшей мере с одним свойством или характеристикой, имеющей терапевтическое значение. Потенциальные ингибиторы можно идентифицировать, к примеру, принятым в данной области методом или на модели, примеры которых описаны здесь.

После идентификации потенциальные ингибиторы можно подвергнуть дальнейшему изучению методами, обеспечивающими данные по характеристике ингибиторов (например, фармакокинетические параметры, средства определения растворимости или стабильности). Сравнение потенциальных ингибиторов с контрольным стандартом (которым может быть "лучший в своем классе" из существующих ингибиторов) указывает на потенциальную пригодность таких кандидатов.

Соединения по изобретению

Предусмотрены соединения формулы (I)



- либо их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где G^1 означает N или CR^{3a} , G^2 означает N или CR^{3b} , G^3 означает N или CR^{3c} , R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} , каждый независимо, означают H, дейтерий или C_{1-6} алкил; R^{1a} и R^{1b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из:
- H или дейтерия,
 - C_{1-8} алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^5 ,
 - $-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^5 ,
 - $-C(O)-R^6$,
 - Y, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^7 ,
 - $-X^1-Y$, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^7 ;
- или R^{1a} и R^{1b} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями R^8 , причем гетероциклоалкил содержит 0-2 дополнительных гетероатома на вершинах кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;
- каждый Y означает C_{3-8} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 дополнительных гетероатома на вершинах кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;
- R^2 и R^4 , каждый независимо, означают H, дейтерий или C_{1-3} алкил;
- Ar^1 означает 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^9 ;
- Ar^2 означает фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^{10} ;
- причем 5-6-членный гетероарил Ar^1 и Ar^2 , каждый независимо, содержат 1-3 гетероатома на вершинах кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N, N^+-O^- и S;
- каждый X^1 означает C_{1-6} алкилен;
- каждый R^5 выбран независимо из группы, состоящей из гидроксила, C_{3-8} циклоалкила, фенила, -O-фенила, $-C(O)OR^a$ и оксо;
- каждый R^6 означает C_{1-8} алкил или Y, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, -O-фенила, фенила и $-O-C_{1-8}$ алкила;
- каждый R^7 выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, гидроксила, $-O-C_{1-8}$ алкила, оксо и $C(O)OR^a$;
- каждый R^8 выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, гидроксила и оксо;

каждый R^9 выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} дейтероалкила, $-O-C_{1-8}$ алкила, $-O-C_{1-8}$ дейтероалкила, $-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-O-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-X^1-O-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-C(O)OR^a$, галогена, циано, NR^{bR^c} , Y, $-X^1-C_{3-8}$ циклоалкила и $-X^2-Z$, где X^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, $-C_{1-6}$ алкилен-О-, $-C(O)-$ и $-S(O)_2-$, Z означает 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома на вершинах кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, причем каждый из указанных заместителей R^9 необязательно замещен 1-3 R^{11} ;

каждый R^{10} выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} дейтероалкила, галогена, циано, $-O-C_{1-8}$ алкила, $-O-C_{1-8}$ дейтероалкила, $-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-O-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)NR^{dR^e}$ и 4-6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома на вершинах кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, причем каждый из указанных заместителей R^{10} необязательно замещен 1-3 R^{12} , или же два R^{10} на соседних вершинах кольца у Ar^2 необязательно соединяются с образованием 5-членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного 1-2 галогенами;

каждый R^{11} выбран независимо из группы, состоящей из гидроксила, галогена, циано, $-NR^{dR^e}$, $-C(O)OR^a$, фенила, C_{3-8} циклоалкила и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного $C(O)OR^a$;

каждый R^{12} выбран независимо из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, $-C(O)OR^a$;

каждый R^a означает H, дейтерий или C_{1-6} алкил;

каждый R^b и R^c выбран независимо из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-8} алкила, $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила, $-C(O)OR^a$ и $-X^1-C(O)OR^a$;

каждый R^d и R^e выбран независимо из группы, состоящей из H, дейтерия, C_{1-8} алкила, $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкила;

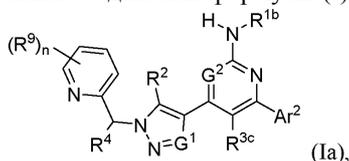
при условии, что когда каждый G^1 и G^2 означает N, G^3 означает CH, R^2 означает CH_3 , а каждый R^{1a} и R^{1b} означает H или дейтерий, то Ar^2 не означает 2-тиенил, фенил, 2-, 3- или 4-метоксифенил, 3- или 4-галофенил, 2,4-диметоксифенил, 2,4-дихлорфенил либо 2- или 4-метилфенил.

В одной отдельной группе воплощений предусмотрены соединения формулы (I), где Ar^1 означает 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 R^9 .

В другой отдельной группе воплощений предусмотрены соединения формулы (I), где Ar^1 выбран из группы, состоящей из пиридила, пиридил-N-оксида, имидазолила, пирозолила и тиазолила, необязательно замещенных 1-3 R^9 . В некоторых отдельных воплощениях Ar^1 означает пиридил или пиридил-N-оксид, необязательно замещенный 1-3 R^9 .

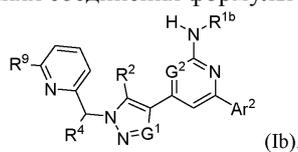
В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), где G^3 означает CR^{3c} .

В некоторых отдельных воплощениях соединения формулы (I) представлены формулой (Ia)



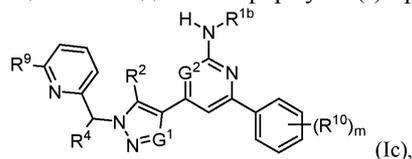
где n - целое число от 0 до 2.

В некоторых отдельных воплощениях соединения формулы (I) представлены формулой (Ib)



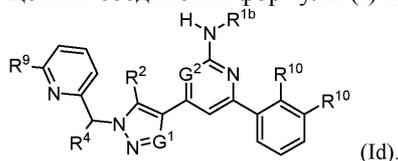
В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), Ia и (Ib), где Ar^2 замещен 1-3 R^{10} . В некоторых воплощениях по меньшей мере один R^{10} означает циано.

В некоторых отдельных воплощениях соединения формулы (I) представлены формулой (Ic)



где m - целое число от 0 до 2.

В некоторых отдельных воплощениях соединения формулы (I) представлены формулой (Id)

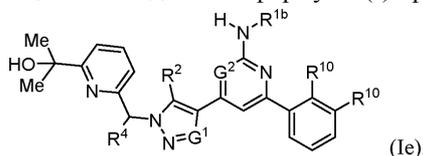


В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), где каждый R^9 выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} дейтероалкила, $-O-C_{1-8}$ алкила,

-O-C₁₋₈дейтероалкила, -X¹-O-C₁₋₈алкила, -O-X¹-O-C₁₋₈алкила, -X¹-O-X¹-O-C₁₋₈алкила, причем каждый из указанных заместителей R⁹ необязательно замещен 1-3 R¹¹.

В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) и (Id), где каждый R⁹ выбран независимо из группы, состоящей из -C(O)OR^a, -NR^bR^c, Y, -X¹-C₃₋₈циклоалкила и -X²-Z, а X² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкилена, -C₁₋₆алкилен-O-, -C(O)- и -S(O)₂-, Z означает 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома на вершинах кольца, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, причем каждый из указанных заместителей R⁹ необязательно замещен 1-3 R¹¹.

В некоторых отдельных воплощениях соединения формулы (I) представлены формулой (Ie)



В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), где G² означает N.

В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), где G¹ означает N.

В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), где G¹ означает CR^{3a}.

В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), где R² означает H или дейтерий.

В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), где R⁴ означает H или дейтерий.

В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), где R^{1b} означает H или дейтерий. В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), где R^{1b} выбран из группы, состоящей из:

- i) H или дейтерия,
- ii) C₁₋₈алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями R⁵,
- iii) -X¹-O-C₁₋₈алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями R⁵.

В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), где R^{1b} выбран из группы, состоящей из:

- i) H или дейтерия,
- iv) -C(O)-R⁶,
- v) Y, необязательно замещенного 1-3 заместителями R⁷, и
- vi) -X¹-Y, необязательно замещенного 1-3 заместителями R⁷.

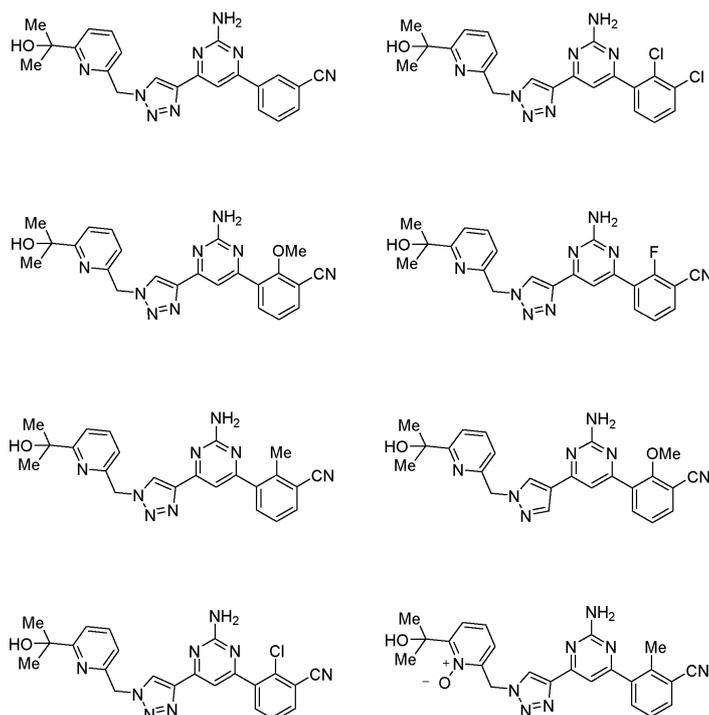
В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), где каждый R¹⁰ выбран независимо из группы, состоящей из C₁₋₈алкила, галогена, циано, -O-C₁₋₈алкила, -X¹-O-C₁₋₈алкила, -O-X¹-O-C₁₋₈алкила, причем каждый из указанных заместителей R¹⁰ необязательно замещен 1-3 R¹².

В некоторых воплощениях предусмотрены соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), где каждый R¹⁰ выбран независимо из группы, состоящей из C₁₋₈алкила, галогена, циано, -O-C₁₋₈алкила.

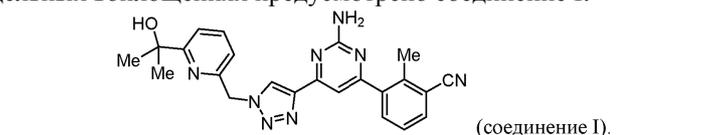
В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (Ic), где m равно по меньшей мере 1 и по меньшей мере один R¹⁰ означает циано. В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены соединения формулы (Id) и (Ie), где по меньшей мере один R¹⁰ означает циано.

В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены какие-либо соединения из табл. 1.

В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены какие-либо соединения из группы соединений, представленных ниже:



В некоторых отдельных воплощениях предусмотрено соединение I:



В некоторых отдельных воплощениях предусмотрены дейтерированные формы соединений формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (Ie). Дейтерий может независимо заменять водород в любом положении, где может находиться водород.

Способы синтеза.

В общем, представленные здесь соединения могут быть получены стандартными методами, как описано ниже в примерах.

Пролекарства и другие средства доставки лекарств и/или продления времени полужизни.

В некоторых аспектах настоящего изобретения описанные здесь соединения вводятся в виде пролекарств.

Для того чтобы обеспечить расширение терапевтической активности, лекарственные молекулы можно сконструированы так, чтобы использовать носители для доставки. Такие носители используются либо нековалентным образом, при этом лекарственная молекула физико-химически входит в состав смеси растворитель-носитель, либо путем перманентного ковалентного присоединения реагента-носителя к одной из функциональных групп лекарственной молекулы (в общем, см. WO 2015/0202317).

Предпочтительными являются некоторые нековалентные подходы. В качестве примера, но без ограничения, в некоторых воплощениях используются препараты-депо, включающие нековалентную инкапсуляцию препарата в полимерные носители. В таких составах лекарственная молекула смешивается с материалом носителя и обрабатывается таким образом, чтобы лекарственная молекула распределялась по всему носителю. Примеры включают агрегаты полимера и препарата типа микрочастиц, например, микросферы Degradex® (Phosphorex, Inc.), которые вводятся в виде суспензии для инъекций; агрегаты молекул полимера и препарата в виде геля, например Lupron Depot® (AbbVie Inc.), которые вводятся в виде однократной инъекции болюсом; и липосомные составы, например DepoCyt® (Pacira Pharmaceuticals), в которых носителем может быть полимерное или неполимерное вещество, способное растворить препарат. В таких составах высвобождение лекарственных молекул может происходить при набухании или физическом разрушении носителя. В других случаях химическая деградация способствует диффузии препарата в биологическую среду; причем такие процессы химической деградации могут быть аутогидролитическими или катализироваться ферментами. Среди других ограничений нековалентная инкапсуляция препарата требует предотвращения неконтролируемого высвобождения препарата, а зависимость механизма высвобождения препарата от биodeградации может вызывать вариабельность между пациентами.

В предпочтительных воплощениях лекарственные молекулы, включая и мелкие, и крупные молекулы, конъюгируют с носителем посредством перманентных ковалентных связей. Некоторые низкомолеку-

кулярные средства, проявляющие слабую растворимость в водных жидкостях, можно солюбилизовать путем конъюгирования с гидрофильными полимерами, примеры которых описаны здесь в другом месте. Что касается высокомолекулярных белков, то повышение времени полужизни может достигаться, к примеру, путем перманентной ковалентной модификации пальмитоилом и путем перманентной ковалентной модификации с другим белком, который сам обладает повышенным периодом полужизни (например, Albuferon®). Как правило, лекарственные молекулы проявляют снижение биологической активности при ковалентной конъюгации препарата с носителем.

В некоторых случаях ограничения, связанные с тем, что лекарственные молекулы содержатся в нековалентных смесях с полимерами либо при перманентном ковалентном присоединении, можно успешно решить с применением пролекарственного подхода для химической конъюгации препарата с полимерным носителем. При этом терапевтические средства, которые неактивны или менее активны, чем сама лекарственная молекула, предсказуемо превращаются в активные молекулярные объекты. Снижение биологической активности пролекарства по сравнению с высвобождаемым препаратом выгодно, если требуется замедленное или контролируемое высвобождение препарата.

Описанные выше подходы связаны с некоторыми ограничениями. Активация пролекарства может происходить путем ферментативного или неферментативного расщепления временной связи между носителем и лекарственной молекулой или последовательного сочетания того и другого (например, ферментативная стадия с последующей неферментативной модификацией). В лишенной ферментов среде *in vitro* (например, в водном буферном растворе) временная связь типа сложноэфирной или амидной может подвергаться гидролизу, но при этом скорость гидролиза может выходить за пределы терапевтически полезного диапазона. Напротив, в среде *in vivo* обычно присутствуют эстеразы или амидазы, которые могут вызвать значительное каталитическое ускорение кинетики гидролиза от двукратного до нескольких порядков (например, см. Greenwald et al. (1999), *J. Med. Chem.* 42(18):3857-67).

Как описано здесь, пролекарства можно классифицировать как i) биопрекурсоры и ii) связанные с носителем пролекарства. Биопрекурсоры (предшественники) не содержат группировки носителя и активируются путем метаболического создания функциональной группы. Напротив, у связанных с носителем пролекарств активное вещество конъюгировано с группировкой носителя посредством временной связи с функциональной группой биоактивного объекта. Предпочтительными функциональными группами являются гидроксильные или аминогруппы. И химизм присоединения, и условия гидролиза зависят от типа используемой функциональной группы. Носитель может быть биологически инертным (например, PEG) или может обладать свойствами наведения (например, антитело). Отщепление молекулы носителя у пролекарства, связанного с носителем, приводит к получению нужного биоактивного объекта, а природа деблокированной функциональной группы биоактивного объекта зачастую способствует его биологической активности.

В патентной и научной литературе описано много таких макромолекулярных пролекарств, у которых временная связь представлена лабильной сложноэфирной связью.

В таких случаях функциональной группой биоактивного объекта является либо гидроксильная группа, либо карбоксильная группа (например, см. Cheng et al. (2003), *Bioconjugate Chem.* 14:1007-17). Кроме того, для биомолекул и некоторых низкомолекулярных препаратов часто бывает выгодно связывание носителя с аминогруппами биоактивного объекта (например, с N-концевыми или аминогруппами лизина у белков). При получении пролекарства аминогруппы могут более хемоселективно подвергаться реакции из-за их большей нуклеофильности по сравнению с гидроксильными или фенольными группами. Это особенно актуально для белков и пептидов, содержащих очень много различных реакционноспособных функциональных групп, когда неселективные реакции конъюгации приводят к нежелательной смеси продуктов, требующей широкого изучения или очистки, что снижает выход реакции и терапевтическую эффективность активной молекулы.

Обычно амидные связи более устойчивы к гидролизу, чем сложноэфирные связи, а скорость расщепления амидной связи может быть слишком низкой для терапевтического применения в связанных с носителем пролекарствах. Поэтому бывает выгодно добавлять структурные химические компоненты для того, контролировать расщепляемость амидной связи пролекарства. Такие дополнительные химические компоненты, контролирующие расщепление, которых нет ни у носителя, ни у самого препарата, обычно называют "линкерами". Линкеры у пролекарств могут оказывать большое влияние на скорость гидролиза временной связи, а вариации химической природы линкеров часто приводят к определенным свойствам. Для активации содержащих биологически активные аминогруппы пролекарств специфическими ферментами для прицельного высвобождения требуется, чтобы в структуре линкера был структурный мотив, распознаваемый в качестве субстрата соответствующим эндогенным ферментом. В таких случаях расщепление временной связи происходит в одностадийном процессе, который катализируется ферментом. Например, ферментативное высвобождение цитарабина осуществляет протеаза плазмин, концентрация которой сравнительно высока в различных видах опухолевых масс.

Главным недостатком преимущественно ферментативного расщепления является вариабельность между пациентами. Уровни фермента могут значительно отличаться между субъектами, что приводит к биологическим вариациям по активации пролекарства при ферментативном расщеплении. Уровни фер-

мента также могут варьироваться в зависимости от места введения (например, при подкожном введении некоторые участки тела дают более предсказуемые терапевтические эффекты, чем другие). Кроме того, бывает трудно установить корреляцию фармакокинетических свойств *in vivo* - *in vitro* для пролекарств, связанных с зависимым от фермента носителем.

Другие носители пролекарств, использующие временные связи с аминокруппами в лекарственной молекуле, основываются на каскадном механизме. Каскадное расщепление обеспечивается линкерными соединениями, которые состоят из структурной комбинации маскирующей группы и активирующей группы. Маскирующая группа присоединяется к активирующей группе посредством первой временной связи типа сложного эфира или карбамата. Активирующая группа присоединяется к аминокруппе лекарственной молекулы через вторую временную связь (например, карбамата). Устойчивость или подверженность гидролизу у второй временной связи зависит от наличия или отсутствия маскирующей группы. В присутствии маскирующей группы вторая временная связь очень устойчива и вряд ли будет высвобождать лекарственные молекулы с терапевтически полезной кинетикой, тогда как в отсутствие маскирующей группы эта связь становится очень лабильной, что ведет к быстрому расщеплению и высвобождению лекарственной молекулы.

Лимитирующей стадией в каскадном механизме является расщепление первой временной связи. Первая стадия может вызывать молекулярную перегруппировку активирующей группы (например, 1,6-элиминацию, как описано в Greenwald et al. (1999), *J. Med. Chem.* 42:3657-67), причем перегруппировка делает вторую временную связь гораздо более лабильной, что вызывает её расщепление. В идеале, скорость расщепления первой временной связи идентична требуемой скорости высвобождения для лекарственной молекулы в данном терапевтическом сценарии. Кроме того, желательно, чтобы расщепление второй временной связи было практически мгновенным после того, как она станет лабильной при расщеплении первой временной связи.

Другое воплощение включает полимерные аминоксодержащие пролекарства на основе лактонизации типа триметилового замка (например, см. Greenwald et al. (2000), *J. Med. Chem.* 43(3):457-87). В этой пролекарственной системе замещенная *o*-гидроксифенил-диметилпропионовая кислота связана с ПЭГ сложноэфирной, карбонатной или карбаматной группой в качестве первой временной связи и с аминокруппой лекарственной молекулы при помощи амидной связи в качестве второй временной связи. Стадией, определяющей скорость высвобождения препарата, является ферментативное расщепление первой связи, за которым следует быстрое расщепление амида путем лактонизации с высвобождением побочного продукта типа ароматического лактона. Главным недостатком пролекарственных систем, описанных Greenwald et al., является выделение очень реактивных и потенциально токсичных ароматических низкомолекулярных побочных продуктов типа хинон-метидов или ароматических лактонов после расщепления временной связи. Потенциально токсичные вещества высвобождаются в стехиометрии 1:1 с препаратом и могут достигать высоких концентраций *in vivo*.

В некоторых воплощениях каскадных пролекарств, содержащих ароматические активирующие группы на основе 1,6-элиминации, маскирующая группа структурно отделена от носителя. Это может осуществляться при помощи стабильной связи между полимерным носителем и активирующей группой, при этом стабильная связь не участвует в механизме каскадного расщепления. Если носитель не служит в качестве маскирующей группы, а активирующая группа соединяется с носителем посредством стабильной связи, то устраняется выделение потенциально токсичных побочных продуктов (типа активирующей группы). Стабильное присоединение активирующей группы и полимера также подавляет высвобождение промежуточных соединений препарата с линкером с неопределенной фармакологией.

Первый пример подхода, описанного в предыдущем абзаце, включает полимерную пролекарственную систему на основе активирующей группы из миндальной кислоты (например, см. Shabat et al. (2004), *Chem. Eur. J.* 10:2626-34). В этом подходе маскирующая группа соединяется с активирующей группой карбаматной связью. Активирующая группа перманентно конъюгирована с полиакриламидным полимером через амидную связь. После ферментативной активации маскирующей группы каталитическим агентом отщепляется маскирующая группа путем циклизации и высвобождается препарат; активирующая группа все еще соединяется с полиакриламидным полимером после высвобождения препарата. Имеется аналогичная пролекарственная система на основе активирующей группы из миндальной кислоты и расщепляемой ферментативно маскирующей группы, связанной с эфиром (например, см. Lee et al. (2004), *Angew Chem.* 116:707-10).

При использовании вышеуказанных линкеров на стадии 1,6-элиминирования все еще образуется очень реактивный ароматический промежуточный продукт. Даже если ароматический фрагмент остается постоянно прикрепленным к полимерному носителю, могут возникать побочные реакции с потенциально токсичными побочными продуктами или иммуногенными эффектами. Поэтому выгодно создавать линкерные технологии для получения полимерных пролекарств аминоксодержащих активных веществ с помощью алифатических пролекарственных линкеров, которые не зависят от ферментов и не образуют реакционноспособных ароматических промежуточных соединений при расщеплении. В одном из таких примеров используется малеиновый ангидрид с PEG5000 для обратимой модификации аминокрупп у тканевого активатора плазминогена и урокиназы (например, см. Garman et al. (1987), *FEBS Lett.*

223(2):361-65). Регенерация функционального фермента из конъюгата PEG-uPA при инкубации в буфере с рН 7,4 путем расщепления связи с малеаминовой кислотой следует кинетике первого порядка с периодом полураспада примерно 6 ч. Недостатком связи с малеаминовой кислотой является недостаточная стабильность конъюгата при низких значениях рН.

Другой подход включает каскадную пролекарственную систему с ПЭГ на основе N,N-бис-(2-гидроксиэтил)глицинамидного (бицинового) линкера (например, см. J. Med. Chem. (2004), 47:726-34). В этой системе две молекулы ПЭГ-носителя соединяются временными связями с молекулой бицина, соединенной с аминогруппой лекарственной молекулы. Первая стадия активации пролекарства включает ферментативное расщепление первых временных связей, соединяющих обе молекулы ПЭГ-носителя с гидроксигруппами активирующей группы бицина. Различные связи между ПЭГ и бицином приводят к различной кинетике активации пролекарств. Вторая стадия активации пролекарства включает расщепление второй временной связи, соединяющей активирующую группу бицина с аминогруппой лекарственной молекулы. Недостатком этой системы является низкая скорость гидролиза этой второй временной амидной связи бицина, что ведет к высвобождению модифицированного бицином промежуточного пролекарства, которое может проявлять другие фармакокинетические, иммуногенные, токсические и фармакодинамические свойства по сравнению с нативной исходной лекарственной молекулой.

В определенных воплощениях для разработки пролекарств для наведения или прицельного транспорта применяются дипептиды, так как они являются субстратами для ферментов или систем биотранспорта. Неферментативный путь образования дипептидных пролекарств, т.е. способность подвергаться внутримолекулярной циклизации с образованием соответствующего дикетопиперазина (DKP) и высвобождением активного средства, еще недостаточно четко определен.

В некоторых воплощениях дипептиды присоединяются к лекарственной молекуле сложноэфирными связями, как было описано для сложных эфиров дипептидов с препаратом парацетамол (Gomes et al. (2005), Bio & Med Chem. Lett.). В этом случае реакция циклизации заключается в нуклеофильной атаке N-концевого амина пептида на атом углерода сложного эфира с образованием тетраэдрического промежуточного соединения, после чего следует перенос протона из амина на оксианион уходящей группы с одновременным образованием пептидной связи, давая циклический продукт DKP и свободный препарат. Этот метод применим к содержащим гидроксил препаратам *in vitro*, но было обнаружено, что он конкурирует с ферментативным гидролизом сложноэфирной связи *in vivo*, так как соответствующие эфиры дипептидов высвобождают парацетамол с гораздо большей скоростью, чем в буфере (Gomes et al. Molecules, 12 (2007), 2484-2506). Чувствительность пролекарств на основе дипептидов к пептидазам может быть решена путем включения по меньшей мере одной неприродной аминокислоты в дипептидный мотив. Однако эндогенные ферменты, способные расщеплять сложноэфирные связи, не ограничиваются пептидазами, и зависимость такого расщепления пролекарств от ферментов все-таки порождает непредсказуемое поведение *in vivo*.

В некоторых воплощениях зависимость от ферментов преднамеренно внедряется в DKP-пролекарства, как то, когда пролекарства типа сложного эфира дипептида подвергаются формилированию на N-конце дипептида, а ферментативное деформилирование используется для запуска образования дикетопиперазина и последующего расщепления связи эфира с дипептидом с последующим высвобождением молекулы препарата (например, см. патент US 7163923). В качестве другого примера к 4-гидроксильной группе винбластин сложноэфирной связью присоединяется октапептид и подвергается расщеплению сложноэфирной связи при образовании DKP после специфического ферментативного удаления N-концевого гексапептида (см. Brady et al. (2002), J. Med. Chem. 45:4706-15).

Сфера реакций образования DKP также распространяется на амидные пролекарства. Например, в патенте US 552,294 описана активация пролекарств путем образования дикетопиперазина для пролекарств цитарабина типа дипептидиламида. При этом образуется временная связь между карбонилем дипептида и ароматической аминогруппой цитарабина. Однако маловероятно, что у таких конъюгатов сможет проявиться эффект замедленного высвобождения, так как при этом отсутствует носитель или другой компонент или функциональность, увеличивающая время полужизни.

Также были описаны дипептидные пролекарства, содержащие биоактивные пептиды типа GLP-1, способные высвобождать пептид путем образования дикетопиперазина у дипептидного придатка (например, см. WO 2009/099763). Молекула биоактивного пептида может включать дополнительную цепь ПЭГ на боковой цепи одного из аминокислотных остатков для продления циркуляции биоактивного пептида. Однако такой подход связан с некоторыми существенными недостатками. Во-первых, цепочка ПЭГ должна быть связана с пептидом без ущерба для его биоактивности, что может быть труднодостижимо для многих биоактивных средств на основе пептидов. Во-вторых, поскольку пептид сам по себе является биоактивным, то дипептидная пролекарственная молекула оказывает влияние на биоактивность пептида и может отрицательно повлиять на его свойства связывания с рецептором.

Конкретные примеры технологий, которые можно использовать с соединениями настоящего изобретения, включают технологии, разработанные ProLynx (San Francisco, CA) и Ascendis Pharma (Palo Alto, CA). Технологическая платформа ProLynx использует наборы новых линкеров, которые запрограммированы на расщепление с различной скоростью, чтобы обеспечить контролируемое, предсказуемое и

устойчивое высвобождение небольших молекул и пептидов из циркулирующих полутвердых макромолекулярных конъюгатов. Технология позволяет поддерживать требуемый стационарный уровень терапевтических средств в сыворотке в течение недель или месяцев.

Технологическая платформа Ascendis сочетает преимущества технологии пролекарств и замедленного высвобождения для улучшения свойств небольших молекул и пептидов. В кровотоке запатентованные пролекарства высвобождают немодифицированное активное исходное терапевтическое средство с заданной скоростью, регулируемой физиологическими значениями pH и температуры. Поскольку терапевтическое средство высвобождается в немодифицированном виде, оно сохраняет свой исходный механизм действия.

Модификации для улучшения характеристик ингибиторов.

Часто бывает полезно, а иногда и необходимо улучшить одно из нескольких физических свойств приведенных здесь терапевтических средств и/или способ их введения. Улучшение физических свойств включает, к примеру, способы повышения растворимости в воде, биодоступности, времени полужизни в сыворотке и/или терапевтического времени полужизни; и/или модулирование биологической активности.

Известные в данной области модификации включают пегилирование, слияние с Fc и слияние с альбумином. Хотя обычно такие модификации ассоциируются с макромолекулярными средствами (например, полипептидами), однако в последнее время такие модификации оценивали на определенных небольших молекулах. К примеру, в Chiang M. et al. (J. Am. Chem. Soc., 2014, 136(9):3370-73) описаны низкомолекулярные агонисты аденозиновых рецепторов 2A, конъюгированные с Fc-доменом иммуноглобулина. Низкомолекулярные конъюгаты с Fc сохраняют сильные взаимодействия с Fc-рецептором и аденозиновым рецептором 2A и проявляют превосходные свойства по сравнению с неконъюгированной малой молекулой. Также было описано ковалентное присоединение молекул ПЭГ к низкомолекулярным терапевтическим средствам (Li W. et al., Progress in Polymer Science, 2013, 38:421-44).

Другие известные модификации включают дейтерирование для улучшения фармакокинетических, фармакодинамических и токсикологических профилей. Из-за большей атомной массы дейтерия расщепление связи углерод-дейтерий требует больше энергии, чем связи углерод-водород. Поскольку эти более прочные связи разрываются с большим трудом, то скорость метаболизма препарата будет медленнее по сравнению с недейтерированными формами, что способствует менее частому дозированию и также может уменьшить токсичность (Charles Schmidt, Nature Biotechnology, 2017, 35(6):493-494; Harbeson S. and Tung R., Medchem News, 2014, (2):8-22).

Терапевтическое и профилактическое применение.

Настоящим изобретением предусмотрено применение описанных здесь ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ для лечения или профилактики широкого спектра заболеваний, расстройств и/или состояний и/или их симптомов. Хотя конкретные применения подробно описаны ниже, следует понимать, что настоящее изобретение этим не ограничивается. Кроме того, хотя общие категории конкретных заболеваний, расстройств и состояний изложены ниже, однако некоторые заболевания, расстройства и состояния могут входить более чем в одну категорию, а другие могут не входить ни в одну из приведенных категорий.

В некоторых воплощениях описанные здесь заболевания, расстройства и/или состояния опосредованы, по крайней мере частично, аденозиновыми A_{2A} -рецепторами ($A_{2A}R$). В некоторых воплощениях описанные здесь заболевания, расстройства и/или состояния опосредованы, по крайней мере частично, аденозиновыми A_{2B} -рецепторами ($A_{2B}R$). В некоторых воплощениях описанные здесь заболевания, расстройства и/или состояния опосредованы, по крайней мере частично, и $A_{2A}R$, и $A_{2B}R$.

В некоторых воплощениях описанные здесь ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ вводятся в количестве, эффективном для регрессии или прекращения прогрессирующей опосредованной $A_{2A}R$ иммуносупрессии.

Онкологические заболевания.

В соответствии с настоящим изобретением ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ могут применяться для лечения или профилактики пролиферативных заболеваний или расстройств, в том числе рака, к примеру рака матки, шейки матки, молочной железы, простаты, яичек, желудочно-кишечного тракта (например, пищевода, ротоглотки, желудка, тонкого или толстого кишечника, толстой кишки или прямой кишки), почек, почечно-клеточного рака, мочевого пузыря, кости, костного мозга, кожи, головы или шеи, печени, желчного пузыря, сердца, легких, поджелудочной железы, слюнных желез, надпочечников, щитовидной железы, мозга (например, глиомы), ганглиев, центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС), а также рака кровяной системы и иммунной системы (например, селезенки или тимуса). Настоящим изобретением также предусмотрены способы лечения или профилактики других связанных с раком заболеваний, расстройств или состояний, включая, к примеру, иммуногенные опухоли, неиммуногенные опухоли, спящие опухоли, индуцированные вирусами раковые заболевания (например, рак эпителиальных клеток, рак эндотелиальных клеток, плоскоклеточный рак и вирус папилломы), аденокарциномы, лимфомы, карциномы, меланомы, лейкомии, миеломы, саркомы, тератокарциномы, индуцированные химическими раковые заболевания, метастазирование и ангиогенез. Изобретением предусмотрено снижение толерантности к опухолевым клеткам или антигенам раковых клеток, например, путем модулирования активности регуляторных T-клеток и/или T-клеток $CD8^+$ (например, см.

Ramirez-Montagut et al. (2003), *Oncogene*, 22:3180-87; и Sawaya et al. (2003), *New Engl. J. Med.* 349:1501-09). В определенных воплощениях опухоль или рак представляет собой рак толстой кишки, рак яичников, рак молочной железы, меланому, рак легких, глиобластому или лейкемию. Применение термина "связанные с раком заболевания, расстройства и состояния" должно охватывать в широком смысле состояния, которые прямо или косвенно связаны с раком, включая, например, ангиогенез и предраковые состояния типа дисплазии.

В некоторых воплощениях рак может быть метастатическим или подвергается риску стать метастатическим или же может возникать в диффузной ткани, включая рак крови или костного мозга (например, лейкемия). В некоторых других воплощениях соединения по изобретению могут применяться для преодоления Т-клеточной толерантности.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предусмотрены способы лечения пролиферативных заболеваний, рака, опухолей или предраковых состояний с помощью ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или диагностического средства, примеры которых приведены здесь в другом месте.

Иммунологические и воспалительные заболевания. В настоящем изобретении термины типа "иммунологическое заболевание", "иммунопатология", "иммунологическое расстройство", "воспалительное заболевание", "воспалительное состояние", "воспалительное расстройство" и им подобные должны охватывать в широком смысле любые иммунопатологии (например, аутоиммунные заболевания) или расстройства с воспалительным компонентом, которые можно лечить с помощью описанных здесь ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ с тем, чтобы получить некоторую терапевтическую пользу. Такие состояния часто неразрывно связаны с другими заболеваниями, расстройствами и состояниями. Например, "иммунопатология" может относиться к пролиферативным заболеваниям типа рака, опухолей и ангиогенеза; включая инфекции (острые и хронические), опухоли и раковые заболевания, которые устойчивы к устранению их иммунной системой.

Ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению могут применяться для повышения или усиления иммунного ответа; улучшения иммунизации, включая повышение эффективности вакцин; и усиления воспаления. С помощью приведенных здесь соединений можно лечить иммунодефициты, связанные с иммунодефицитными заболеваниями, иммуносупрессивным лечением, острыми и/или хроническими инфекциями и старением. Ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ также могут применяться для стимуляции иммунной системы у пациентов, страдающих ятрогенной иммуносупрессией, в том числе тех, кто подвергался трансплантации костного мозга, химиотерапии или лучевой терапии.

В определенных воплощениях настоящего изобретения ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ применяются для повышения или усиления иммунного ответа на антиген путем обеспечения адьювантной активности. В одном конкретном воплощении по меньшей мере один антиген или вакцина вводится субъекту в комбинации с по меньшей мере одним ингибитором $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению для пролонгирования иммунного ответа на антиген или вакцину. Также предусмотрены терапевтические композиции, которые включают в себя по меньшей мере один антигенный агент или вакцинный компонент, включая, без ограничения, вирусы, бактерии, грибы либо их части, белки, пептиды, опухолеспецифичные антигены и вакцины из нуклеиновых кислот в комбинации с по меньшей мере одним ингибитором $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению.

Неограничительный список иммунологических и воспалительных заболеваний, нарушений и состояний, которые можно лечить или предотвращать с помощью соединений и композиций настоящего изобретения, включает артрит (например, ревматоидный артрит), почечную недостаточность, волчанку, астму, псориаз, колит, панкреатит, аллергии, фиброз, хирургические осложнения (например, если воспалительные цитокины мешают заживлению), анемию и фибромиалгию. Другие заболевания и расстройства, которые могут быть связаны с хроническим воспалением, включают болезнь Альцгеймера, застойную сердечную недостаточность, инсульт, стеноз клапана аорты, артериосклероз, остеопороз, болезнь Паркинсона, инфекции, воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона и язвенный колит), аллергический контактный дерматит и другие экземы, системный склероз, трансплантацию и рассеянный склероз.

Среди других иммунологических заболеваний предполагается, что ингибирование функции $A_{2A}R/A_{2B}R$ также может играть роль в иммунотолерантности и предотвращении отторжения плода *in utero*.

В некоторых воплощениях описанные здесь ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ можно комбинировать с иммунодепрессантами для уменьшения количества иммуноэффекторных клеток.

Некоторые из вышеприведенных заболеваний, расстройств и состояний, при которых ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ могут быть особенно эффективными (к примеру, из-за ограниченности существующих способов лечения), описаны более подробно ниже.

Ревматоидный артрит (РА), который обычно характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки (синовиальной оболочки) суставов, поражает примерно 1% населения США (2,1 миллиона людей). Дальнейшее понимание роли цитокинов, включая TNF- α и IL-1, в воспалительном процессе позволило разработать и внедрить новый класс модифицирующих заболевание противоревматических препара-

ратов (DMARD). Эти средства (из которых некоторые пересекаются со средствами лечения RA) включают Enbrel (этанерцепт), Remicade (инфликсимаб), Humira (адалимумаб) и Kineret (анакинра). Несмотря на то, что некоторые из этих средств снимают симптомы, ингибируют прогрессирование структурных повреждений и улучшают физическую функцию у определенных популяций пациентов, все еще существует потребность в альтернативных средствах с улучшенной эффективностью, комплементарными механизмами действия и меньшими/менее серьезными побочными эффектами.

Псориаз, целое созвездие распространенных иммунологических хронических кожных заболеваний, поражает более 4,5 миллионов людей в США, из которых 1,5 миллиона страдают умеренной или тяжелой формой заболевания. Более того, у 10% пациентов с псориазом развивается псориатический артрит, который повреждает кости и соединительную ткань вокруг суставов. Улучшение понимания основной физиологии псориаза привело к появлению средств, которые, к примеру, нацелены на активность Т-лимфоцитов и цитокинов, ответственных за воспалительную природу заболевания. Такие средства включают ингибиторы TNF- α (также применяются для лечения ревматоидного артрита (RA), в том числе Enbrel (этанерцепт), Remicade (инфликсимаб) и Humira (адалимумаб)), и ингибиторы Т-клеток типа Amezive (алефацепт) и Raptiva (эфализумаб). Хотя некоторые из этих агентов в некоторой степени эффективны в определенных группах пациентов, ни один из них не проявлял эффективного лечения всех пациентов.

Микробиологические заболевания.

Настоящим изобретением предусмотрено применение описанных здесь ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ для лечения и/или профилактики любых вирусных, бактериальных, грибковых, паразитарных или других инфекционных заболеваний, расстройств или состояний, при которых может быть полезным лечение с помощью ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$.

Примеры предусмотренных вирусных заболеваний, расстройств и состояний включают, без ограничения, вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), вирус папилломы человека (HPV), ВИЧ, СПИД (включая такие его проявления, как кахексия, деменция и диарея), вирус простого герпеса (HSV), вирус Эпштейна-Барр (EBV), вирус ветряной оспы, вирус Коксаки и цитомегаловирус (CMV).

Другие примеры таких заболеваний и расстройств включают стафилококковые и стрептококковые инфекции (например, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus sanguinis*, соответственно), лейшманиоз, токсоплазмоз, трихомоноз, лямблиоз, *Candida albicans*, *Bacillus anthracis* и *Pseudomonas aeruginosa*. В некоторых воплощениях заболевания или расстройства включают инфекции *Mycobacterium* (например, *Mycobacterium leprae* или *Mycobacterium tuberculosis*) или инфекции, вызванные *Listeria monocytogenes* или *Toxoplasma gondii*. Соединения по изобретению могут применяться для лечения сепсиса, снижения или ингибирования роста бактерий и снижения или ингибирования воспалительных цитокинов.

Другие воплощения предусматривают лечение паразитарных инфекций, включая, без ограничения, *Leishmania donovani*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*, *Leishmania aethiopia*, *Leishmania mexicana*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* или *Plasmodium malariae*. Зачастую противопаразитарная терапия проводится профилактически (например, перед путешествием субъекта в район с высокой частотой паразитарных инфекций).

Связанные с ЦНС и неврологические заболевания.

Ингибирование $A_{2A}R/A_{2B}R$ также может быть важной стратегией лечения пациентов с неврологическими, психоневрологическими, нейродегенеративными или другими заболеваниями, расстройствами и состояниями, имеющими некоторую связь с центральной нервной системой, включая расстройства, связанные с нарушением когнитивной функции и двигательной функции. Примеры включают болезнь Паркинсона, экстрапирамидный синдром (EPS), дистонию, акатизию, позднюю дискинезию, синдром беспокойных ног (RLS), эпилепсию, периодические движения конечностей во сне (PLMS), расстройства с дефицитом внимания, депрессию, тревожность, деменцию, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, ишемию головного мозга, геморрагический инсульт, субарахноидальные кровоизлияния и черепно-мозговые травмы.

Описанные здесь ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ могут быть особенно полезными для субъектов, страдающих рассеянным склерозом (MS), тяжелым изнурительным аутоиммунным заболеванием, включающим множественные участки воспаления и рубцевания миелина в головном и спинном мозге, в качестве текущих средств лечения только для облегчения симптомов или замедления течения инвалидности.

Точно так же ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ могут быть особенно предпочтительными для субъектов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями типа болезни Альцгеймера (AD), расстройства головного мозга, серьезно нарушающего процессы мышления, памяти и речи у пациентов; и болезни Паркинсона (PD), прогрессирующего заболевания ЦНС, характеризующегося, к примеру, аномальными движениями, ригидностью и тремором. Эти заболевания являются прогрессирующими и изнурительными, и не имеется лечебных средств.

Другие заболевания. Воплощения настоящего изобретения предусматривают введение описанных здесь ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ субъектам для лечения или профилактики любых других заболеваний, которым может пойти на пользу хотя бы некоторый уровень ингибирования $A_{2A}R/A_{2B}R$. Такие заболевания, расстройства и состояния включают, к примеру, сердечно-сосудистые (например, ишемия сердца), желу-

дочно-кишечные (например, болезнь Крона), метаболические (например, диабет), печеночные (например, фиброз печени, NASH и NAFLD), легочные (например, COPD и астма), офтальмологические (например, диабетическая ретинопатия) и почечные (например, почечная недостаточность) заболевания.

Фармацевтические композиции.

Ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению могут быть в виде композиций, пригодных для введения субъектам. В общем, такие композиции представляют собой "фармацевтические композиции", содержащие ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ и один или несколько фармацевтически приемлемых или физиологически приемлемых разбавителей, носителей или наполнителей. В некоторых воплощениях ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ присутствуют в терапевтически приемлемом количестве. Фармацевтические композиции могут применяться в способах настоящего изобретения; так, к примеру, фармацевтические композиции могут вводиться субъектам *ex vivo* или *in vivo* при практическом применении описанных здесь терапевтических и профилактических способов и применений.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть составлены так, чтобы они были совместимы с предполагаемым способом или путем введения; типичные способы введения приведены здесь. Кроме того, фармацевтические композиции могут применяться в комбинации с другими терапевтически активными средствами или соединениями, как описано здесь, для лечения или профилактики заболеваний, нарушений и состояний, предусмотренных настоящим изобретением.

Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент (например, ингибитор функции $A_{2A}R/A_{2B}R$), могут быть в виде, подходящем для перорального применения, к примеру, в виде таблеток, капсул, пастилок, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул или сиропов, растворов, микрошариков или эликсиров. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены любым известным в данной области способом получения фармацевтических композиций, причем такие композиции могут содержать одно или несколько таких веществ, к примеру, как подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты с тем, чтобы получить фармацевтически элегантные и приятные на вкус препараты. Таблетки, капсулы и т.п. содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями, пригодными для изготовления таблеток. Такими наполнителями могут быть, к примеру, разбавители типа карбоната кальция, карбоната натрия, лактозы, фосфата кальция или фосфата натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие вещества, к примеру, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, к примеру, крахмал, желатин или гуммиарабик, и смазывающие вещества, к примеру, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк.

Таблетки, капсулы и т.п., подходящие для перорального введения, могут быть без оболочки или покрыты оболочкой известными методами для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, обеспечивая тем самым продолжительное действие. Например, можно использовать замедляющий материал типа глицерилмоностеарата или глицерилдистеарата. Они также могут быть покрыты известными в данной области методами для получения осмотических терапевтических таблеток с контролируемым высвобождением. Дополнительные вещества включают биоразлагаемые или биосовместимые частицы или полимерные вещества, как-то полиэфир, полиаминовые кислоты, гидрогели, поливинилпирролидон, полиангидриды, полигликолевые кислоты, этиленвинилацетат, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, протамин сульфат или сополимеры типа лактид/гликолид, сополимеры типа полилактид/гликолид или сополимеры этиленвинилацетата для контроля доставки вводимой композиции. Например, пероральное средство может быть заключено в микрокапсулы, полученные методами коацервации или межфазной полимеризации, используя гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы или поли(метилметакрилатные) микрокапсулы, соответственно, или же в коллоидной системе доставки лекарств. Коллоидные дисперсионные системы включают макромолекулярные комплексы, микрокапсулы, микросферы, микрошарики и системы на основе липидов, включая эмульсии типа масло-в-воде, мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Способы получения вышеуказанных составов должны быть известны специалистам в данной области.

Лекарственные формы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, к примеру, карбонатом кальция, фосфатом кальция, каолином или микрокристаллической целлюлозой, или же в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, к примеру, арахисовым маслом, вазелиновым маслом или оливковым маслом.

Водные суспензии содержат активные вещества в смеси с наполнителями, пригодными для их изготовления. Такими эксципиентами могут быть суспендирующие вещества, к примеру, натриевая карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующие или смачивающие вещества, к примеру, природный фосфатид (например, лецитин) или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например, полиоксиэтиленстеарат) или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами (например, для гептадекаэтиленоксицетанола) или продукты конденсации этиленоксида с частичными эфирами жирных кислот и гекситола (например, полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат) или продукты конденсации этиленоксида с частичными эфирами жирных кислот и ангидри-

дов гекситола (например, полиэтиленсорбитан-моноолеат). Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов.

Масляные суспензии могут быть получены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, к примеру, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или же в минеральном масле типа вазелинового масла. Масляные суспензии могут содержать загуститель, к примеру пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения приятных на вкус пероральных препаратов можно добавлять подсластители типа приведенных выше и ароматизаторы.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водных суспензий при добавлении воды, содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим веществом, суспендирующим веществом и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие вещества и суспендирующие вещества приведены здесь.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения также могут быть в виде эмульсий типа масло-в-воде. Масляной фазой может быть растительное масло, к примеру оливковое масло или арахисовое масло, или же минеральное масло, к примеру вазелиновое масло, либо их смеси. Подходящими эмульгирующими средствами могут быть природные камеди, к примеру гуммиарабик или трагакантовая камедь; природные фосфатиды, к примеру соевый лецитин и сложные или частичные сложные эфиры жирных кислот и ангидридов гекситола, к примеру сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации частичных эфиров с этиленоксидом, к примеру полиоксиэтиленсорбитан-моноолеат.

Фармацевтические композиции обычно содержат терапевтически эффективное количество предусмотренного настоящим изобретением ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ и одно или несколько фармацевтически и физиологически приемлемых рецептурных средств. Подходящие фармацевтически приемлемые или физиологически приемлемые разбавители, носители или наполнители включают, без ограничения, антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту и бисульфат натрия), консерванты (например, бензиловый спирт, метилпарабены, этил- или n-пропил-n-гидроксibenзоат), эмульгаторы, суспендирующие вещества, диспергирующие вещества, растворители, наполнители, наполнители, детергенты, буферы, жидкие носители, разбавители и/или адьюванты. Например, подходящим жидким носителем может быть физиологический солевой раствор или забуференный цитратом солевой раствор, с возможным добавлением других материалов, общепринятых в фармацевтических композициях для парентерального введения. Другие примеры жидких носителей - нейтральный забуференный солевой раствор или солевой раствор в смеси с сывороточным альбумином. Специалистам в данной области должны быть хорошо известны различные буферы, которые можно использовать в предусмотренных здесь фармацевтических композициях и дозовых формах. Типичные буферы включают, без ограничения, фармацевтически приемлемые слабые кислоты, слабые основания либо их смеси. В качестве примера компонентами буферов могут быть такие водорастворимые материалы, как фосфорная кислота, винная кислота, молочная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и их соли. К приемлемым буферным веществам относятся, к примеру, трис-буфер, N-(2-гидроксиэтил)пиперазин-N'-(2-этансульфоновая кислота) (HEPES), 2-(N-морфолино)этансульфоновая кислота (MES), натриевая соль 2-(N-морфолино)этансульфоновой кислоты (MES), 3-(N-морфолино)пропансульфоновая кислота (MOPS) и N-трис-[гидроксиметил]метил-3-аминопропансульфоновая кислота (TAPS).

После приготовления фармацевтических композиций они могут храниться в стерильных флаконах в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого либо обезвоженного, либо лиофилизованного порошка. Такие лекарственные формы могут храниться либо в готовом к применению виде, в лиофилизованном виде, требующем восстановления перед применением, в жидком виде, требующем разбавления перед применением, либо в другом приемлемом виде. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция находится в одноразовом контейнере (например, одноразовом флаконе, ампуле, шприце или автоинжекторе (например, типа EpiPen®)), а в других воплощениях она находится в многоразовом контейнере (например, многоразовом флаконе).

Лекарственные формы также могут включать носители для защиты композиции от быстрого разложения или выведения из организма типа форм с контролируемым высвобождением, включая липосомы, гидрогели, пролекарства и микрокапсульные системы доставки. Например, можно использовать замедляющий материал типа глицерилмоностеарата или глицерилстеарата, по отдельности или в сочетании с воском. Для доставки ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ можно использовать любые устройства для доставки лекарств, включая имплантаты (например, имплантируемые насосы) и катетерные системы, насосы и устройства с медленным впрыском, которые все хорошо известны специалистам.

Также для высвобождения описанных здесь ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ в течение определенного периода времени можно использовать депо-инъекции, которые обычно вводятся подкожно или внутримышечно. Депо-инъекции обычно имеют твердую либо масляную основу и обычно содержат по меньшей мере один из приведенных здесь рецептурных компонентов. Рядовым специалистам в данной области известны возможные составы и применения депо-инъекций.

Фармацевтические композиции могут быть в виде стерильных водных или масляных суспензий для

инъекций. Такие суспензии могут быть получены в соответствии с известным уровнем техники с использованием указанных здесь подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, к примеру в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые разбавители, растворители и дисперсионные среды, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, Stomphor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или солевой раствор с фосфатным буфером (PBS), этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют и стерильные нелетучие масла. Для этого можно использовать любое неострое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении препаратов для инъекций находят применение жирные кислоты типа олеиновой кислоты. Продолжительное всасывание определенных форм для инъекций может достигаться путем включения вещества, замедляющего всасывание (например, моностеарата алюминия или желатина).

Настоящим изобретением предусмотрено введение ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ в виде формы свечей для ректального введения. Свечи можно получить путем смешивания препарата с подходящим нераздражающим наполнителем, который будет твердым при обычных температурах, но жидким при температуре прямой кишки, поэтому он будет плавиться в прямой кишке с высвобождением препарата. Такие материалы включают, без ограничения, масло какао и полиэтиленгликоли.

Ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$, предусмотренные настоящим изобретением, могут быть в виде любой другой подходящей фармацевтической композиции (например, распылителя для назального или ингаляционного применения), известной в настоящее время или разработанной в будущем.

Способы введения.

Настоящим изобретением предусмотрено введение ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ и их композиций любым подходящим способом. Подходящие способы введения включают пероральное, парентеральное (например, внутримышечное, внутривенное, подкожное (например, инъекции или имплантаты), внутрибрюшинное, интрацистернальное, внутрисуставное, внутрибрюшинное, интрацеребральное (интрапаренхимальное) и интрацеребровентрикулярное), назальное, вагинальное, сублингвальное, внутриглазное, ректальное, местное (например, трансдермальное), буккальное и ингаляционное. Также для высвобождения описанных здесь ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ в течение определенного периода времени можно использовать депо-инъекции, которые обычно вводятся подкожно или внутримышечно.

В определенных воплощениях настоящего изобретения предусмотрено пероральное введение.

Комбинированная терапия.

Настоящим изобретением предусмотрено применение ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ по отдельности или в комбинации с одним или несколькими активными терапевтическими средствами. Дополнительными активными терапевтическими средствами могут быть небольшие химические молекулы; макромолекулы типа белков, антител, пептидных антител, пептидов, ДНК, РНК или фрагменты таких макромолекул либо клеточная или генная терапия. При такой комбинированной терапии различные активные средства часто имеют разные, взаимодополняющие механизмы действия. Такая комбинированная терапия может быть особенно выгодна тем, что она позволяет уменьшить дозу одного или нескольких средств, тем самым уменьшая или устраняя неблагоприятные эффекты, связанные с одним или несколькими средствами. Кроме того, такая комбинированная терапия может оказывать синергическое терапевтическое или профилактическое действие на основное заболевание, расстройство или состояние.

В настоящем изобретении термин "комбинированная" означает такую терапию, которая может проводиться отдельно, к примеру в отдельных лекарственных формах для отдельного введения (например, они могут быть представлены в наборе), и такую терапию, которая может проводиться вместе в единой лекарственной форме (т.е. "совместной форме").

В некоторых воплощениях ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ вводятся или применяются последовательно, например, одно средство вводится перед введением одного или нескольких других средств. В других воплощениях ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ вводятся одновременно, например два или несколько средств вводятся в одно и то же или примерно в одно и то же время; два или несколько средств могут присутствовать в двух или нескольких отдельных формах или объединяться в единой лекарственной форме (т.е. совместной форме). Независимо от того, вводятся эти два или несколько средств последовательно или одновременно, для целей настоящего изобретения считается, что они вводятся в комбинации.

Ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению могут применяться в комбинации по меньшей мере с одним другим (активным) средством любым способом, подходящим в данных обстоятельствах. В одном воплощении лечение с помощью по меньшей мере одного активного средства и по меньшей мере одного ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению поддерживается в течение некоторого периода времени. В другом воплощении лечение с помощью по меньшей мере одного активного средства уменьшается или прекращается (например, если субъект стабилен), тогда как лечение с помощью ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению поддерживается в режиме постоянной дозировки. В другом воплощении лечение с помощью по меньшей мере одного активного средства уменьшается или пре-

кращается (например, если субъект стабилен), а лечение с помощью ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению уменьшается (например, меньшая доза, менее частая дозировка или более короткий режим лечения). В еще одном воплощении лечение с помощью по меньшей мере одного активного средства уменьшается или прекращается (например, если субъект стабилен), а лечение с помощью ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению увеличивается (например, большая доза, более частая дозировка или более длительный режим лечения). В еще одном воплощении лечение с помощью по меньшей мере одного активного средства сохраняется, а лечение с помощью ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению уменьшается или прекращается (например, меньшая доза, менее частая дозировка или более короткий режим лечения). В еще одном воплощении лечение с помощью по меньшей мере одного активного средства и лечение с помощью ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению уменьшается или прекращается (например, меньшая доза, менее частая дозировка или более короткий режим лечения).

Онкологические заболевания.

Настоящим изобретением предусмотрены способы лечения и/или профилактики пролиферативных заболеваний, рака, опухолей или предраковых заболеваний, расстройств или состояний с помощью ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или диагностического средства. В некоторых воплощениях дополнительным терапевтическим или диагностическим средством служит радиация, иммуномодулирующее средство или химиотерапевтическое средство или диагностическое средство. Подходящие иммуномодулирующие средства, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают CD40L, B7 и B7RP1; активирующие моноклональные антитела (mAb) к стимулирующим рецепторам типа анти-CD40, анти-CD38, анти-ICOS и лиганда 4-1BB; нагрузку антигеном дендритных клеток (*in vitro* или *in vivo*); противораковые вакцины типа вакцин против рака на основе дендритных клеток; цитокины/хемокины типа ILL, IL-2, IL-12, IL-18, ELC/CCL19, SLC/CCL21, MCP-1, IL-4, IL-18, TNF, IL-15, MDC, IFNa/b, M-CSF, IL-3, GM-CSF, IL-13 и анти-IL-10; бактериальные липополисахариды (LPS); ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1) и иммуностимулирующие олигонуклеотиды.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предусмотрены способы подавления роста опухолей, включающие введение описанного здесь ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ в комбинации с ингибитором передачи сигналов (STI) для достижения аддитивного или синергического подавления роста опухолей. В настоящем изобретении термин "ингибитор передачи сигналов" означает вещество, которое избирательно ингибирует одну или несколько стадий в пути передачи сигналов. Ингибиторы передачи сигналов (STI) по настоящему изобретению включают (i) ингибиторы киназы Bcr-Abl (например, Gleevec); (ii) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), включая ингибиторы киназы и антитела; (iii) ингибиторы рецептора HER2/neu (например, Herceptin); (iv) ингибиторы киназ семейства Akt или пути Akt (например, рапамицин); (v) ингибиторы киназ клеточного цикла (например, флавопиридол); и (vi) ингибиторы фосфатидилинозитолкиназы. Также для подавления роста опухолей у больных раком можно использовать иммуномодулирующие средства в комбинации с описанными здесь ингибиторами $A_{2A}R/A_{2B}R$.

Примеры химиотерапевтических средств включают, без ограничения, алкилирующие средства типа тиотепа и циклофосамида; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид и триметиллоломеламин; азотистые аналоги иприта, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, мехлорэтаминоксид гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицин, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, каминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эсорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомичины, пепломицин, потфиромицин, пуромичин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты типа метотрексата и 5-фторурацила (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, как-то анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, 5-FU; такие андрогены, как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадреналовые средства типа амиглутетимида, митогана, трилостана; пополнители фолиевой кислоты типа фролиновой кислоты; ацеглатон; альдофосфамидгликозид; аминоклевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демекольцин; диазиквон; эльформитин; эллиптиний ацетат; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубидин; подофилиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; разоксан; сизофиран; спирогерманий; теназоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манному-

стин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (Ara-C); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например паклитаксель и доцетаксель; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платина и координационные комплексы платины типа цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминокперин; кселода; ибандронат; СРТ11; ингибиторы топоизомеразы; дифторметилорнитин (DMFO); ретиновая кислота; эсперамицины; капецитабин; антрациклины и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из вышеперечисленных.

Химиотерапевтические средства также включают антигормональные препараты, которые действуют для регуляции или ингибирования действия гормонов на опухоли, как-то антиэстрогены, включая, к примеру, тамоксифен, ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, онапристон и торемифен; и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гoserелин; а также фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из вышеперечисленных. В некоторых воплощениях комбинированная терапия включает режим химиотерапии, включающий одно или несколько химиотерапевтических средств. В некоторых воплощениях комбинированная терапия включает введение гормона или родственного гормонального препарата.

Дополнительные способы лечения, которые могут применяться в комбинации с ингибиторами $A_{2A}R/A_{2B}R$, включают лучевую терапию, моноклональные антитела против опухолевых антигенов, комплексы моноклональных антител и токсинов, Т-клеточные адьюванты, трансплантаты костного мозга или антигенпрезентирующие клетки (например, терапия дендритными клетками), включая агонисты TLR, которые применяются для стимулирования таких антигенпрезентирующих клеток.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предусмотрено применение описанных здесь соединений в комбинации с адоптивной клеточной терапией, новой и перспективной формой персонализированной иммунотерапии, при которой больным раком вводят иммунные клетки с противоопухолевой активностью. Адоптивная клеточная терапия изучается с использованием инфильтрирующих опухоли лимфоцитов (TIL) и Т-клеток, сконструированных для экспрессии, к примеру, химерных антигеновых рецепторов (CAR) или Т-клеточных рецепторов (TCR). Адоптивная клеточная терапия обычно включает получение Т-клеток у индивида, генетическую модификацию их для наводки на определенный антиген или для усиления противоопухолевого действия, амплификацию их до достаточного количества и вливание генетически модифицированных Т-клеток больному раком. Т-клетки могут быть получены от пациента, которому размноженные клетки будут позже вливать обратно (например, аутологичные), или могут быть получены от пациентов-доноров (например, аллогенные).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предусмотрено применение описанных здесь соединений в комбинации с терапией на основе РНК-интерференции для глушения экспрессии генов. РНК-интерференция начинается с расщепления длинной двухцепочечной РНК на небольшие интерферирующие РНК (ниРНК). Одна нить ниРНК включается в рибонуклеопротеиновый комплекс, известный как РНК-индуцированный комплекс глушения (RISC), который затем используется для идентификации тех молекул мРНК, которые по крайней мере частично комплементарны встроившейся нити ниРНК. RISC может связываться или расщеплять мРНК, при этом ингибируется трансляция.

Ингибиторы контрольных точек иммунитета. Настоящим изобретением предусмотрено применение описанных здесь ингибиторов функции $A_{2A}R/A_{2B}R$ в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Огромное количество генетических и эпигенетических изменений, характерных для всех раковых заболеваний, обеспечивает многообразный набор антигенов, которые иммунная система может использовать для того, чтобы отличить опухолевые клетки от нормальных клеток. В случае Т-клеток конечная амплитуда (например, уровень продукции цитокинов или пролиферации) и качество (например, тип вырабатываемого иммунного ответа типа профиля продукции цитокинов) ответа, который запускается при распознавании антигена Т-клеточным рецептором (TCR), регулируется балансом между костимулирующими и ингибирующими сигналами (контрольными точками иммунитета). При нормальных физиологических условиях контрольные точки иммунитета имеют решающее значение для предотвращения аутоиммунитета (т.е. поддержания аутоотолерантности), а также для защиты тканей от повреждения при реакции иммунной системы на патогенную инфекцию. Экспрессия белков контрольных точек иммунитета может нарушаться опухолями в качестве важного механизма иммунорезистентности.

Т-клетки были главным объектом усилий по терапевтическому манипулированию эндогенного противоопухолевого иммунитета вследствие i) их способности селективно распознавать пептиды, происходящие из белков во всех клеточных компартментах; ii) их способности непосредственно распознавать и уничтожать антигенэкспрессирующие клетки (с помощью эффекторных Т-клеток $CD8^+$, также известных как цитотоксические Т-лимфоциты (CTLs)); и iii) их способности организовывать различные иммунные ответы хелперных Т-клеток $CD4^+$, которые интегрируют адаптивные и врожденные эффекторные механизмы.

В клинических условиях блокада контрольных точек иммунитета, которая приводит к усилению

антигенспецифичных Т-клеточных ответов, оказалась перспективным подходом в терапии рака у человека.

Опосредованный Т-клетками иммунитет включает несколько последовательных стадий, каждая из которых регулируется уравниванием стимулирующих и ингибирующих сигналов для оптимизации ответа. Хотя почти все ингибирующие сигналы при иммунном ответе в конечном счете модулируют внутриклеточные сигнальные пути, однако многие запускаются через мембранные рецепторы, лиганды которых либо связаны с мембраной, либо растворимы (цитокины). Хотя костимулирующие и ингибирующие рецепторы и лиганды, которые регулируют активацию Т-клеток, зачастую не подвергаются гиперэкспрессии при раке по сравнению с нормальными тканями, однако ингибирующие лиганды и рецепторы, которые регулируют эффекторные функции Т-клеток в тканях, обычно подвергаются гиперэкспрессии в опухолевых клетках или в нетрансформированных клетках, связанных с микроокружением опухолей. Функции растворимых и мембраносвязанных контрольных точек иммунитета типа рецептор-лиганд можно модулировать с помощью антител-агонистов (для костимулирующих путей) либо антител-антагонистов (для ингибирующих путей). Таким образом, в отличие от большинства антител, одобренных в настоящее время для терапии рака, антитела, блокирующие контрольные точки иммунитета, не нацелены непосредственно на опухолевые клетки, а скорее на рецепторы лимфоцитов либо их лиганды с тем, чтобы усилить эндогенную противоопухолевую активность [см. Pardoll, (April 2012), *Nature Rev. Cancer*, 12:252-64].

Примеры контрольных точек иммунитета (лигандов и рецепторов), некоторые из которых избирательно активируются в различных типах опухолевых клеток, которые являются кандидатами для блокирования, включают PD1 (белок-1 запрограммированной клеточной смерти); PDL1 (лиганд PD1); BTLA (аттенуатор В- и Т-лимфоцитов); CTLA4 (связанный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген 4); TIM3 (белок 3 Т-клеточной мембраны); LAG3 (ген 3 активации лимфоцитов); TIGIT (Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM) и ингибиторные рецепторы клеток-киллеров, которые можно подразделить на два класса на основании их структурных особенностей: i) иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров (KIR) и ii) рецепторы лектинов типа С (представители семейства трансмембранных рецепторов типа II). В литературе описаны и другие, менее четко определенные контрольные точки иммунитета, включая и рецепторы (например, рецептор 2B4 (также известный как CD244)), и лиганды (например, некоторые ингибирующие лиганды семейства В7 типа В7-Н3 (также известен как CD276) и В7-Н4 (также известен как В7-S1, В7х и VCTN1)) [см. Pardoll, (April 2012) *Nature Rev. Cancer* 12: 252-64].

Настоящим изобретением предусмотрено применение описанных здесь ингибиторов функции $A_{2A}R/A_{2B}R$ в комбинации с ингибиторами вышеприведенных рецепторов и лигандов контрольных точек иммунитета, а также еще не описанных рецепторов и лигандов контрольных точек иммунитета. Некоторые модуляторы контрольных точек иммунитета уже доступны, тогда как другие находятся на последних стадиях разработки. Для примера: ипилимумаб, полностью гуманизованное моноклональное антитело к CTLA4 (Yervey; Bristol-Myers Squibb), когда его одобрили для лечения меланомы в 2011 г., стал первым ингибитором контрольной точки иммунитета, получившим одобрение регулирующих органов в США. Слитые белки, содержащие CTLA4 и антитело (CTLA4-Ig; abatacept (Oncera; Bristol-Myers Squibb)), применялись для лечения ревматоидного артрита, а другие слитые белки оказались эффективными у пациентов с трансплантацией почек, чувствительных к вирусу Эпштейна-Барр. Сейчас разрабатываются антитела к PD1 (например, ниволумаб (Bristol-Myers Squibb) и ламбролизумаб (Merck)), а также проходят проверку антитела против PDL1 (например, MPDL3280A (Roche)). Ниволумаб хорошо проявил себя у пациентов с меланомой, раком легких и почек.

В одном аспекте настоящего изобретения заявленные ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ комбинируются с иммуноонкологическими средствами, которыми являются (i) агонисты стимулирующих (включая костимулирующие) рецепторов или (ii) антагонисты ингибирующих (включая коингибирующие) сигналов у Т-клеток, причем те и другие вызывают усиление антигенспецифичных Т-клеточных ответов. Некоторые из стимулирующих и ингибирующих молекул являются представителями суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним из важных семейств мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство В7, которое включает в себя В7-1, В7-2, В7-Н1 (PD-L1), В7-DC (PD-L2), В7-Н2 (ICOS-L), В7-Н3, В7-Н4, В7-Н5 (VISTA) и В7-Н6. Другое семейство мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, это семейство молекул TNF, которые связываются с представителями родственного семейства рецепторов TNF, которое включает в себя CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT13R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин- α /TNF13, TNFR2, TNF α , LT13R, лимфотоксин- α 1132, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

В другом аспекте иммуноонкологическим средством является цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины), или же

цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток, для стимулирования иммунного ответа.

В одном аспекте Т-клеточные ответы можно стимулировать при помощи комбинации из приведенных ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ и одного или нескольких из числа (i) антагонистов белков, ингибирующих активацию Т-клеток (например, ингибиторов контрольных точек иммунитета) типа CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектина-9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектина-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4; и/или (ii) агонистов белков, стимулирующих активацию Т-клеток типа B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD2. Другие средства, которые можно комбинировать с ингибиторами $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению для лечения рака, включают антагонисты ингибирующих рецепторов на НК-клетках либо агонисты активирующих рецепторов на НК-клетках. Например, приведенные здесь соединения можно комбинировать с такими антагонистами KIR, как лирилумаб.

Еще другие средства для комбинированной терапии включают средства, которые ингибируют или истощают макрофаги или моноциты, включая, без ограничения, антагонисты CSF-1R типа антитела-антагонистов CSF-1R, в том числе RG7155 (WO 202011/70024, WO 2011/107553, WO 2011/131407, WO 2013/87699, WO 2013/119716, WO 2013/132044) или FPA-008 (WO 2011/140249; WO 2013/169264; WO 2014/036357).

В другом аспекте приведенные ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ могут применяться с одним или несколькими агонистами, связывающимися с положительными костимулирующими рецепторами, блокаторами, ослабляющими передачу сигналов через ингибирующие рецепторы, антагонистами и одним или несколькими средствами, системно повышающими частоту противоопухолевых Т-клеток, средствами, преодолевающими отдельные иммуносупрессивные пути в микроокружении опухолей, например блокирующими действие ингибирующих рецепторов (например, взаимодействие PD-L1/PD-1), истощающими или ингибирующими клетки T_{reg} (например, с помощью моноклонального антитела против CD25 типа даклизумаб или путем истощения на шариках против CD25 *ex vivo*) или вызывающими регрессию/предотвращающими анемию или истощения Т-клеток, и средствами, запускающими активацию врожденного иммунитета и/или воспаление на месте опухолей.

В одном аспекте иммуноонкологическим средством служит антагонист CTLA-4 типа антитела-антагониста CTLA-4. Подходящие антитела к CTLA-4 включают, к примеру, Yervoy (ипилимумаб) или тремелимумаб.

В другом аспекте иммуноонкологическим средством служит антагонист PD-1 типа антитела-антагониста PD-1. Подходящие антитела к PD-1 включают, к примеру, Opdivo (ниволумаб), Keytruda (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO 2012/145493). Иммуноонкологическим средством также может служить пидилизумаб (CT-011), хотя его специфичность при связывании PD-1 была поставлена под сомнение. Другим подходом для наведения на рецептор PD-1 является рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-частью IgG1, под названием AMP-224.

В другом аспекте иммуноонкологическим средством служит антагонист PD-L1 типа антитела-антагониста PD-L1. Подходящие антитела к PD-L1 включают, к примеру, MPDL3280A (RG7446; WO 2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO 2007/005874) и MSB0010718C (WO 2013/79174).

В другом аспекте иммуноонкологическим средством служит антагонист LAG-3 типа антитела-антагониста LAG-3. Подходящие антитела к LAG-3 включают, к примеру, BMS-986016 (WO 10/19570, WO 2014/08218) или IMP-731 или IMP-321 (WO 2008/132601, WO 2009/44273).

В другом аспекте иммуноонкологическим средством служит агонист CD137 (4-1BB) типа антитела-агониста CD137. Подходящие антитела к CD137 включают, к примеру, урелумаб и PF-05082566 (WO 2012/32433).

В другом аспекте иммуноонкологическим средством служит агонист GITR типа антитела-агониста GITR. Подходящие антитела к GITR включают, к примеру, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO 2006/105021, WO 2009/009116) и MK-4166 (WO 2011/028683).

В другом аспекте иммуноонкологическим средством служит агонист OX40 типа антитела-агониста OX40. Подходящие антитела к OX40 включают, к примеру, MEDI-6383 или MEDI-6469.

В другом аспекте иммуноонкологическим средством служит антагонист OX40L типа антитела-антагониста OX40L. Подходящие антагонисты OX40L включают, к примеру, RG-7888 (WO 2006/029879).

В другом аспекте иммуноонкологическим средством служит агонист CD40 типа антитела-агониста CD40. А еще в другом воплощении иммуноонкологическим средством служит антагонист CD40 типа антитела-антагониста CD40. Подходящие антитела к CD40 включают, к примеру, лукатумумаб или дацетумумаб.

В другом аспекте иммуноонкологическим средством служит агонист CD27 типа антитела-агониста CD27. Подходящие антитела к CD27 включают, к примеру, варлилумаб.

В другом аспекте иммуноонкологическим средством служит MGA271 (к В7Н3) (WO 2011/109400).

Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из вышеприведенных.

Метаболические и сердечно-сосудистые заболевания.

Настоящим изобретением предусмотрены способы лечения и/или профилактики некоторых сердечно-сосудистых и/или метаболических заболеваний, нарушений и состояний, а также связанных с ними нарушений с помощью ингибитора $A_{2A}R/A_{2B}R$ и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или диагностического средства.

Примеры терапевтических средств, применимых при комбинированной терапии для лечения гиперхолестеринемии (а также атеросклероза) включают статины (например, Crestor, Lescol, Lipitor, Mevacor, Pravacol и Zocor), которые ингибируют ферментативный синтез холестерина; смолы желчных кислот (например, Colestid, Lo-Cholest, Prevalite, Questran и Welchol), которые секвестрируют холестерин и предотвращают его всасывание; эзетимиб (Zetia), который блокирует всасывание холестерина; фибриновая кислота (например, Tricos), которая снижает уровень триглицеридов и может умеренно повышать уровень HDL; ниацин (например, Niacor), который умеренно снижает уровень холестерина LDL и триглицеридов; и/или комбинации из вышеприведенных (например, Vytorin (эзетимиб с симвастатином). Альтернативные способы лечения холестерина, которые могут быть кандидатами для применения в комбинации с описанными здесь ингибиторами $A_{2A}R/A_{2B}R$, включают различные добавки и травы (например, чеснок, поликозанол и гуггул).

Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любых из вышеприведенных.

Иммунологические и воспалительные заболевания. Настоящим изобретением предусмотрены способы лечения и/или профилактики иммунологических заболеваний, расстройств и состояний; а также заболеваний, расстройств и состояний, имеющих воспалительный компонент; с помощью ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или диагностического средства.

Примеры терапевтических средств, применимых при комбинированной терапии, включают, без ограничения, следующие: нестероидные противовоспалительные средства (NSAID) типа аспирина, ибупрофена и других производных пропионовой кислоты (альминопрофен, беноксапрофен, буклоксинавая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, индопрофен, кетопрофен, миoproфен, напроксен, оксaproзин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тioxсапрофен), производных уксусной кислоты (индометацин, ацетметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозавая кислота, фентиазак, фуирофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак), производных фенамовой кислоты (флуфенамовая кислота, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота), производных бифенилкарбоновой кислоты (дифлунизал и флуфенизал), оксикамов (изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикан), салицилатов (ацетилсалициловая кислота, сульфасалазин) и пиразолонов (апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон, фенилбутазон). Другие комбинации включают ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2).

Другие активные средства для комбинаций включают такие стероиды, как преднизолон, преднизон, метилпреднизолон, бетаметазон, дексаметазон или гидрокортизон. Такие комбинации могут быть особенно выгодными, так как одно или несколько побочных эффектов стероидов можно уменьшить или даже устранить путем снижения требуемой дозы стероида.

Дополнительные примеры активных средств, которые можно использовать в комбинациях для лечения, к примеру, ревматоидного артрита, включают подавляющие цитокины противовоспалительные средства (CSAID); антитела или антагонисты других цитокинов или факторов роста человека, к примеру TNF, LT, IL-10, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF или PDGF.

Определенные комбинации активных средств могут подключаться в различные моменты аутоиммунного и последующего воспалительного каскада, они включают антагонисты TNF типа химерных, гуманизованных или человеческих антител против TNF, Remicade, фрагменты антител против TNF (например, CDP870) и растворимые рецепторы TNF p55 или p75, их производные, p75TNFRlgG (Enbrel) или p55TNFRlgG (Lenercept), растворимые рецепторы IL-13 (sIL-13), а также ингибиторы TNF α -превращающего фермента (TACE); точно так же могут быть эффективными ингибиторы IL-1 (например, ингибиторы интерлейкин-1-превращающего фермента). Другие комбинации включают интерлейкин 11, антитела против P7 и гликопротеиновый лиганд n-селектина (PSGL). Другие примеры средств, применимых в комбинации с описанными здесь ингибиторами $A_{2A}R/A_{2B}R$, включают интерферон-131 α (Avonex); интерферон-13 β (Betaseron); копаксон; гипербарический кислород; внутривенный иммуноглобулин; кладрибин и антитела либо антагонисты других цитокинов человека или факторов роста (например, антитела к лиганду CD40 и CD80).

Микробиологические заболевания.

Настоящим изобретением предусмотрены способы лечения и/или профилактики вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных заболеваний, расстройств и состояний, а также связанных с ними нарушений, с помощью ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического или диагностического средства (например, одного или нескольких других противовирусных

средств и/или одного или нескольких средств, не связанных с противовирусной терапией).

Такая комбинированная терапия включает противовирусные средства, нацеленные на различные стадии жизненного цикла вирусов и имеющие разные механизмы действия, включая, без ограничения, следующие: ингибиторы декапсидации вирусов (например, амантадин и римантадин); ингибиторы обратной транскриптазы (например, ацикловир, зидовудин и ламивудин); средства, направленные на интегразу; средства, блокирующие прикрепление факторов транскрипции к вирусной ДНК; средства (например, антисмысловые молекулы), влияющие на трансляцию (например, фомивирсен); средства, модулирующие функцию трансляции/рибозимов; ингибиторы протеаз; модуляторы сборки вирусов (например, рифампицин); антиретровирусные препараты, такие, к примеру, как ингибиторы обратной транскриптазы типа аналогов нуклеозидов (например, азидотимидин (AZT), ddI, ddC, 3TC, d4T); нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренц, невирапин); ингибиторы обратной транскриптазы типа аналогов нуклеотидов; и средства, предотвращающие высвобождение вирусных частиц (например, занамивир и оселтамивир). Лечение и/или профилактика некоторых вирусных инфекций (например, ВИЧ) зачастую требует целой группы ("коктейля") противовирусных средств.

Другие противовирусные средства, предусмотренные для применения в комбинации с ингибиторами $A_{2A}R/A_{2B}R$, включают, без ограничения, следующие: абакавир, адефовир, амантадин, ампренавивир, амплиген, арбидол, атазанавир, атрипла, боцепревиретет, цидофовир, комбивир, дарунавир, делавирдин, диданозин, докозанол, эдоксудин, эмтрицитабин, энфувиртид, энтекавир, фамцикловир, фосампренавир, фоскарнет, фосфонет, ганцикловир, ибацитабин, имуновир, идоксуридин, имиквимод, индинавир, инозин, различные интерфероны (например, пегинтерферон альфа-2а), лопинавир, ловирид, маравирок, мороксидин, метисазон, нелфинавир, нексавир, пенцикловир, перамивир, плеконарил, подофиллотоксин, ралтегравир, рибавирин, ритонавир, пирамидин, саквинавир, ставудин, телапревир, тенофовир, типранавир, трифлуридин, тризивир, тромантадин, трувада, валацикловир, валганцикловир, викривинокс, видарабин, вирамидин и залцитабин.

Настоящим изобретением предусмотрено применение описанных здесь ингибиторов функции $A_{2A}R/A_{2B}R$ в комбинации с противопаразитарными средствами. Такие средства включают, без ограничения, тиabendазол, пирантел памоат, мебендазол, празиквантел, никлозамид, битионол, оксамниквин, метрифонат, ивермектин, альбендазол, эфлорнитин, меларсопрол, пентамидин, бензнидазол, нифуртимокс и нитроимидазол. Специалистам известны и другие средства, которые могут найти применение для лечения паразитарных заболеваний.

Воплощения настоящего изобретения предусматривают применение описанных здесь ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ в комбинации со средствами, применимыми при лечении или профилактике бактериальных заболеваний. Антибактериальные средства можно классифицировать различным образом, в том числе по механизму действия, по химической структуре и по спектру действия. Примеры антибактериальных средств включают средства, нацеленные на клеточную стенку бактерий (например, цефалоспорины и пенициллины) или на клеточную мембрану (например, полимиксины), или же влияют на жизненно важные бактериальные ферменты (например, сульфонамиды, рифамицины и хинолины). Большинство антибактериальных средств, нацеленных на синтез белка (например, тетрациклины и макролиды), являются бактериостатическими, тогда как средства типа аминогликозидов являются бактерицидными. Другой способ классификации антибактериальных средств основывается на их специфичности к мишени; средства "узкого спектра действия" нацелены на конкретные типы бактерий (например, грамположительные бактерии типа стрептококков), а средства "широкого спектра действия" активны против более широкого круга бактерий. Специалистам известны те типы антибактериальных средств, которые подходят для применения при конкретных бактериальных инфекциях.

Воплощения настоящего изобретения предусматривают применение описанных здесь ингибиторов $A_{2A}R/A_{2B}R$ в комбинации со средствами, применимыми при лечении или профилактике грибковых заболеваний. Противогрибковые средства включают полиены (например, амфотерицин, нистатин и пимаридин); азолы (например, флуконазол, итраконазол и кетоконазол); аллиламины (например, нафтифин и тербинафин) и морфолины (например, аморольфин); а также антиметаболики (например, 5-фторцитозин).

Настоящее изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные вышеприведенных средств (и представителей этих классов средств).

Дозировка.

Ингибиторы $A_{2A}R/A_{2B}R$ по настоящему изобретению можно вводить субъектам в количестве, которое зависит, к примеру, от цели введения (например, требуемой степени разрешения процесса); возраста, веса, пола, состояния здоровья и физического состояния субъекта, которому вводится препарат; способа введения и характера заболевания, расстройства, состояния или симптома. Режим дозирования также может учитывать наличие, природу и степень каких-либо побочных эффектов, связанных с вводимыми средствами. Эффективные уровни дозы и схемы дозирования можно легко определить, к примеру, из испытаний на безопасность и повышение дозы, исследований *in vivo* (например, на животных моделях) и другими методами, известными специалистам в данной области.

В общем, параметры дозирования диктуют, чтобы уровень дозы был меньше, чем то количество,

которое может быть необратимо токсичным для субъекта (максимальная переносимая доза (MTD)), и не меньше, чем то количество, которое необходимо для оказания измеримого эффекта на субъект. Такие количества определяются, к примеру, по фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам, связанным с ADME, принимая во внимание способ введения и другие факторы.

Эффективная доза (ED) - такая доза или количество средства, которое вызывает терапевтический ответ или требуемый эффект у некоторой части принимающих его субъектов. "Средняя эффективная доза" средства или ED₅₀ - такая доза или количество средства, которое вызывает терапевтический ответ или требуемый эффект у 50% той популяции, которой оно вводится. Хотя ED₅₀ обычно применяется в качестве меры разумного ожидания действия средства, но это не обязательно та доза, которую врач может посчитать целесообразной с учетом всех соответствующих факторов. Так, в некоторых ситуациях эффективное количество будет больше, чем рассчитанное значение ED₅₀, в других ситуациях эффективное количество будет меньше, чем рассчитанное значение ED₅₀, а еще в других ситуациях эффективное количество будет таким же, как и рассчитанное значение ED₅₀.

Кроме того, эффективная доза ингибиторов A_{2A}R/A_{2B}R по настоящему изобретению может составлять такое количество, которое при введении субъекту в виде одной или нескольких доз дает требуемый результат по сравнению со здоровым субъектом. Например, для субъекта, страдающего определенным заболеванием, эффективная доза может быть такой, которая улучшает диагностический параметр, показатель, маркер и т.п. этого заболевания по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или более чем на 90%, причем 100% определяется как диагностический параметр, показатель, маркер и т.п. у нормальных лиц.

В некоторых воплощениях ингибиторы A_{2A}R/A_{2B}R, предусмотренные настоящим изобретением, можно вводить (например, перорально) на уровне дозы от 0,01 до 50 мг/кг или от 1 до 25 мг/кг массы тела субъекта в день, один или несколько раз в день, чтобы получить требуемый терапевтический эффект.

Для введения пероральных средств композиции могут быть представлены в виде таблеток, капсул и т.п., содержащих от 1,0 до 1000 мг активного ингредиента, в частности 1,0, 3,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 и 1000,0 мг активного ингредиента.

В некоторых воплощениях дозировка требуемого ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R содержится в "стандартной дозовой форме". Выражение "стандартная дозовая форма" относится к физически дискретным единицам, каждая из которых содержит заданное количество ингибитора A_{2A}R/A_{2B}R, по отдельности или в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, достаточными для достижения требуемого эффекта. Предполагается, что параметры стандартной дозовой формы будут зависеть от конкретного средства и достигаемого эффекта.

Наборы.

Настоящим изобретением также предусмотрены наборы, содержащие описанные здесь соединения и их фармацевтические композиции. Наборы обычно имеют вид физической конструкции, вмещающей различные компоненты, как описано ниже, и могут применяться, к примеру, при практическом применении способов, описанных выше.

Набор может включать одно или несколько приведенных здесь соединений (например, представленных в стерильном контейнере), которые могут быть в виде фармацевтической композиции, подходящей для введения субъектам. Описанные здесь соединения могут быть представлены в форме, готовой для применения (например, таблетки или капсулы), или в форме, требующей, к примеру, восстановления или разбавления (например, порошка) перед введением. Когда описанные здесь соединения находятся в форме, требующей восстановления или разбавления пользователем, набор также может включать разбавители (например, стерильную воду), буферы, фармацевтически приемлемые наполнители и т.п., в той же упаковке или отдельно от описанных здесь соединений. Если предусматривается комбинированная терапия, то набор может содержать несколько средств по отдельности или же они могут быть объединены в наборе. Каждый компонент набора может быть заключен в отдельный контейнер, а все различные контейнеры могут находиться в одной упаковке. Набор по настоящему изобретению может предназначаться для условий, необходимых для надлежащего содержания помещенных в него компонентов (например, охлаждения или заморозки).

Набор может содержать этикетку или упаковочный вкладыш, содержащий идентификационную информацию для содержащихся в нем компонентов и инструкции по их применению (например, параметры дозировки, клиническую фармакологию активного ингредиента, включая механизм действия, фармакокинетику и фармакодинамику, побочные эффекты, противопоказания и т.п.). Этикетки или вкладыши могут включать информацию от производителя типа номера партии и срока годности. Этикетка или упаковочный вкладыш, например, может быть встроена в физическую конструкцию, вмещающую компоненты, содержаться отдельно в физической конструкции или прикрепляться к компонентам набора (например, ампулам, пробиркам или флаконам).

Этикетки или вкладыши могут дополнительно включать или быть встроенными в машиночитаемый носитель типа диска (например, жесткого диска, карты, диска памяти), оптического диска типа CD- или DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, магнитной ленты или электрического носителя типа RAM и ROM либо в их гибриды типа магнитных или оптических носителей, флэш-карт или карт памяти. В некоторых воплощениях в наборе отсутствуют настоящие инструкции, но представлены средства для получения инструкций из удаленного источника, например, через Интернет.

Экспериментальная часть

Следующие примеры приводятся для того, чтобы предоставить рядовым специалистам в данной области полное изложение и описание того, как реализуется и применяется настоящее изобретение, а не для ограничения объема того, что авторы изобретения считают своим изобретением, а также они не означают, что приведенные ниже эксперименты проводились или что они представляют все эксперименты, которые могли проводиться. Следует понимать, что описания примеров, написанные в настоящем времени, не обязательно выполнялись, а скорее то, что описания могут выполняться для получения данных и тому подобного, описанного в них. Предпринимались усилия для обеспечения точности в отношении используемых чисел (например, количества, температуры и т.д.), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения.

Если не указано иначе, доли означают массовые доли, молекулярная масса означает средневзвешенную молекулярную массу, температура приводится в градусах Цельсия (°C), а давление равно или близко атмосферному. Применяются стандартные сокращения, в том числе следующие: wt = дикого типа; п.о. = пар оснований; т.п.о. = тысяча пар оснований; нт = нуклеотид; а.к. = аминокислота; s или sec = секунды; мин = минуты; ч = часы; нг = нанограмм; мкг = микрограмм; мг = миллиграмм; г = грамм; кг = килограмм; дл = децилитр; мкл = микролитр; мл = миллилитр; л = литр; мкМ = микромолярный; mM = миллимолярный; M = молярный; кДа = килодальтон; в/м = внутримышечно; в/б = внутривнутрино; п/к = подкожно; QD = раз в день; BID = два раза в день; QW = раз в неделю; QM = раз в месяц; HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография; BW = вес тела; U = единица измерения; н.с. = не значимо статистически; PBS = фосфатно-солевой буфер; ИНС = иммуногистохимия; DMEM = модифицированная Дульбекко среда Игла; EDTA = этилендиаминтетрауксусная кислота.

Материалы и методы.

В приведенных ниже примерах использовались, если это указано, или могут использоваться следующие общие материалы и методы.

В научной литературе описаны стандартные методы молекулярной биологии (например, см. Sambrook and Russell (2001), *Molecular Cloning*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; и Ausubel et al. (2001), *Current Protocols in Molecular Biology*, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.; в которых описано клонирование в бактериальные клетки и мутагенез ДНК (vol. 1), клонирование в клетки млекопитающих и дрожжевые клетки (vol. 2), гликоконъюгаты и экспрессия белков (vol. 3) и биоинформатика (vol. 4).

В научной литературе описаны методы очистки белков, включая иммунопреципитацию, хроматографию, электрофорез, центрифугирование и кристаллизацию, а также химический анализ, химические модификации, посттрансляционные модификации, получение слитых белков и гликозилирование белков (например, см. Coligan et al. (2000), *Current Protocols in Protein Science*, Vols. 1-2, John Wiley and Sons, Inc., NY).

Имеются пакеты программного обеспечения и базы данных для определения, например, антигенных фрагментов, лидерных последовательностей, укладки белков, функциональных доменов, сайтов гликозилирования и совмещения последовательностей (например, см. GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA) и DeCypher™ (TimeLogic Corp., Crystal Bay, NV).

В литературе обильно представлены методы анализа и другие экспериментальные методы, которые могут служить основой для оценки описанных здесь соединений. К примеру, для определения различных свойств соединений настоящего изобретения можно использовать масс-спектрометрический анализ связывания лигандов (например, см. Massink A. et al., *Purinergic Signaling* (2015), 11:581, <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9477-0>; Dionisotti S. et al., *J Pharmacol. Exp. Ther.* (1996), 298:726-732).

Для оценки соединений настоящего изобретения также можно использовать функциональные анализы. Для оценки некоторых описанных здесь соединений применялся анализ цАМФ, подробно описанный ниже.

Альтернативный пример функционального анализа для оценки секреции IFN- γ описан Yuan G. et al. (*Int. J. Med. Chem.*, Vol. 2017 (2017), article ID 4852537; <https://doi.org/10.1155/2017/4852537>). Вкратце, во время активации Т-клеточного рецептора (TCR) лигандом CD3 инкубируют Т-клетки спленоцитов мышей C57BL/6 с агонистом рецептора для ингибирования секреции IFN- γ , происходящей при индуцированной рецептором A_{2A} иммуносупрессии посредством внутриклеточного цАМФ. Эффективные антагонисты рецептора блокируют активируемый рецептором сигнал, тем самым восстанавливая секрецию цитокина для усиления и пролонгации иммунного ответа.

Измерение действия соединения I на аденозиновые рецепторы с помощью функционального анали-

за цАМФ A_{2A}R/TREx CHO.

Зависимость доза-эффект у NECA (5-N-этилкарбоксамидоаденозина), неселективного агониста аденозиновых рецепторов, проверяли ежедневно для определения EC₈₀ у NECA, используемого при функциональном анализе цАМФ. В 384-луночный планшет Opti (Perkin Elmer) высевали стабильно экспрессируемые клетки A_{2A}R TRex CHO по 1000-2500 клеток на лунку, после чего инкубировали с NECA при различных концентрациях (в диапазоне от 0 мкМ до 10 мкМ) при 37°C в течение 30 мин. После 30-минутной инкубации к простимулированным клеткам добавляли 5 мкл антитела Ulight против цАМФ (разведение 1:150 с конъюгатом и буфером для лизиса Perkin Elmer) и 5 мкл индикатора Eu-cAMP (разведение 1:50 с конъюгатом и буфером для лизиса фирмы Perkin Elmer) и инкубировали в течение 1 ч. Детектировали сигнал FRET на многометковом считывающем устройстве Envision (Perkin Elmer) с возбуждением индикатора Eu-cAMP при 615 нм и излучением при 665 нм. Проводили анализ данных с помощью GraphPad Prism для определения EC₈₀ у NECA.

Функциональный анализ антагонистов цАМФ (Perkin Elmer) проводили на клетках стабильной линии A_{2A}R TRex CHO. В колбы T75 вносили 1×10⁶ клеток и культивировали при 37°C и 5% CO₂ в течение ночи. Клетки A_{2A}R TRex CHO индуцировали с помощью 1 мкг/мл тетрациклина при конfluence ~70-80% в течение по меньшей мере 16 ч. Затем в белый 384-луночный планшет Opti высевали стабильно экспрессируемые клетки

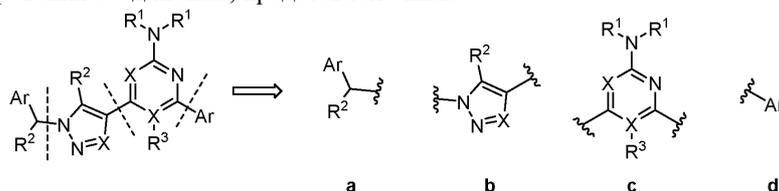
A_{2A}R TRex CHO по 1000-2500 клеток на лунку, после чего инкубировали с соединением I при различных концентрациях (в диапазоне от 0 до 10 мкМ) при 37°C в течение 30 мин. После 30-минутной инкубации к простимулированным клеткам добавляли NECA (Sigma Aldrich) при EC₈₀ и инкубировали в течение 30 мин при 37°C. После 30-минутной инкубации к простимулированным клеткам добавляли 5 мкл антитела Ulight против цАМФ и 5 мкл индикатора Eu-cAMP и инкубировали в течение 1 ч. Детектировали сигнал FRET с возбуждением индикатора Eu-cAMP при 615 нм и излучением при 665 нм.

Проводили анализ данных с помощью GraphPad Prism для определения K_B у соединения I (менее 10 нМ).

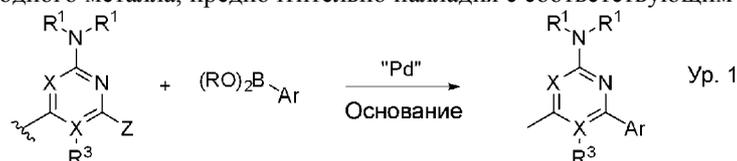
Примеры

Общие методы.

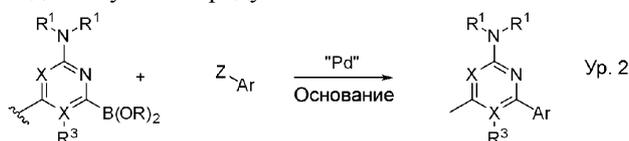
Специалистам в данной области должно быть ясно, что существуют различные способы для получения молекул, представленных в формуле изобретения. В общем, полезные способы синтеза соединений, представленных в формуле изобретения, состоят из четырех частей, которые могут выполняться в любом порядке: соединение фрагментов a и b (или образование фрагмента a-b-c посредством циклизации кольца b), соединение фрагментов b и c (или образование фрагмента a-b-c посредством циклизации кольца b), соединение фрагментов c и d и модификация функциональных групп, присутствующих во всех фрагментах. Ретросинтетическое разъединение соединений по изобретению на фрагменты a-d, применимые для конструирования соединений, представлено ниже:



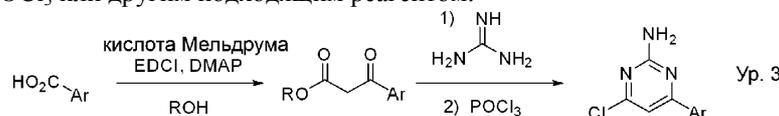
Несколько способов получения заявленных соединений являются типичными (уравнения 1-7). В уравнении 1 представлен один из способов формирования связи между фрагментами c и d по реакции Сузуки. В случае уравнения 1 Z можно выбрать из соответствующих групп типа Cl, Br, I, OTf и т.д., -B(OR)₂ представляет собой бороновую кислоту или её эфир, а присоединение опосредуется катализатором на основе переходного металла, предпочтительно палладия с соответствующим лигандом.



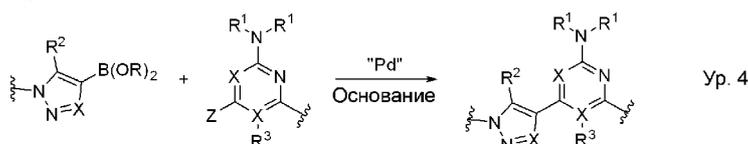
Присоединению может способствовать использование органического или неорганического основания, и в данной области известно много различных условий, способствующих реакции Сузуки. Функционализация партнеров по связыванию также может быть в обратном порядке, как показано в уравнении 2. Специалистам в данной области должно быть ясно, что существуют и другие возможные комбинации, которые тоже дают нужный продукт.



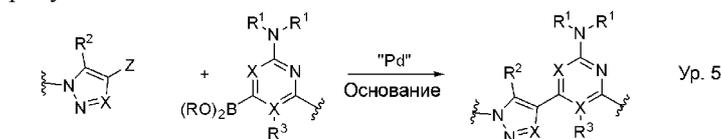
В уравнении 3 представлен другой способ получения фрагмента с-d. В случае уравнения 3 конденсация подходящей арилкислоты с кислотой Мельдрума и подходящими активирующими реагентами (типа EDCI и DMAP, хотя другие реагенты тоже дают нужный продукт) дает соответствующий арилкетозэфир. Затем конденсация кетозэфира с гуанидином ведет к образованию соответствующего 2-амино-3-гидрокси-5-арилпиримидина, который в свою очередь может быть превращен в соответствующий хлорид путем обработки POCl_3 или другим подходящим реагентом.



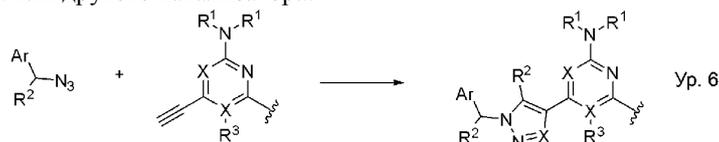
Образование связи между фрагментами с и b может иметь место до или после формирования связи между фрагментами с и d, причем эти группы могут быть дополнительно модифицированы до или после соединения фрагментов с и b. В уравнении 4 представлен один из способов присоединения фрагментов с и b по реакции Сузуки.



В случае уравнения 4, Z можно выбрать из соответствующих групп типа Cl, Br, I, OTf и т.д., $-\text{B}(\text{OR})_2$ представляет собой бороную кислоту или её эфир, а присоединение опосредуется катализатором на основе переходного металла, предпочтительно палладия с соответствующим лигандом. Присоединению может способствовать использование органического или неорганического основания. В данной области известно много различных условий, способствующих реакции Сузуки. Функционализация партнеров по связыванию также может быть в обратном порядке, как представлено в уравнении 5. Специалистам в данной области должно быть ясно, что существуют и другие возможные комбинации, которые тоже дают нужный продукт.

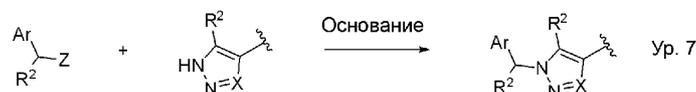


С другой стороны, фрагмент b может быть получен путем циклодобавления между фрагментами a и c по реакции 1,3-диполярного циклодобавления Huisgen типа азид-алкин (уравнение 6). В случае уравнения 6 функционализированные соответствующим образом фрагменты a и c могут объединяться вместе при реакции циклодобавления между азидом и алкином. Реакции может способствовать использование медного катализатора или другого катализатора.



В том случае, когда фрагмент b представлен триазолом, кольцо также можно синтезировать путем опосредованного палладием присоединения азида натрия к алкилгалогенидам (Barluenga et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 6893-6896), катализируемого Amberlyst-15 присоединения азида к нитроалкену (Zhang et al., *Synthesis*, 2016, 48, 131-135), опосредованного I_2/TBPB окислительного циклодобавления N-тозилгидрозонов с анилинами (Cai et al., *Org. Lett.*, 2014, 16, 5108-5111) и многими другими методами (см. "Synthesis of 1,2,3-triazoles" на www.organic-chemistry.org/synthesis/heterocycles/1,2,3-triazoles.shtml). Специалистам в данной области должно быть ясно, что существует много различных способов, доступных для осуществления этого превращения.

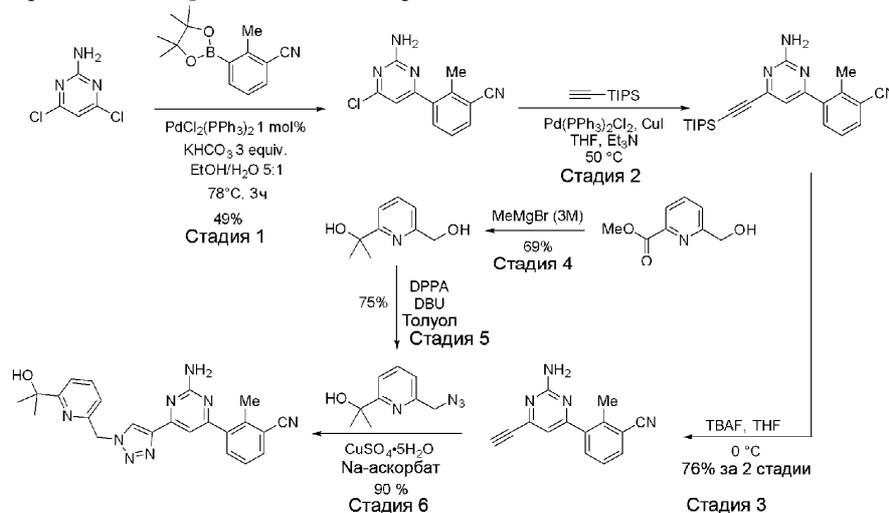
В уравнении 7 представлен один из способов формирования связи между фрагментами a и b посредством алкилирования. В случае уравнения 7 Z представляет собой подходящий электрофил типа Cl, Br, I, OTf и т.п., а сочетание опосредуется органическим или неорганическим основанием. Для наиболее эффективного получения любых конкретных соединений по изобретению специалистам в данной области должно быть ясно, что время и порядок присоединения фрагментов и модификации функциональных групп, присутствующих в этих фрагментах, могут варьироваться при получении любого данного соединения.



Различные способы, описанные выше, применялись для получения соединений по изобретению,

некоторые из которых представлены в примерах. Дейтерированные формы приведенных ниже примеров можно синтезировать с использованием подходящих дейтерированных промежуточных соединений.

Пример 1. Синтез 3-[2-амино-6-(1-{{6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилбензонитрила



Стадия 1. В круглодонную колбу на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, последовательно вносили сложный эфир бороновой кислоты (3,89 г, 16 ммоль) и 2-амино-4,6-дихлорпиримидин (3,67 г, 22,4 ммоль). Добавляли абсолютный этанол (100 мл), а затем раствор KHCO_3 (4,81 г, 48 ммоль) в деионизированной воде (19 мл). Полученную суспензию дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (112 мг, 1 мол.%) и нагревали смесь до 78°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Выпаривали этанол при пониженном давлении и добавляли деионизированную воду (150 мл). Суспензию фильтровали, а твердое вещество промывали дополнительным количеством воды (100 мл). Затем вещество растворяли в ацетоне (220 мл) и собирали в круглодонную колбу на 500 мл. Добавляли смесь кремнезема и целита (1:1, 150 г) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат, градиент от 0 до 15%). Получали требуемый продукт в виде белого твердого вещества (1,91 г, 49%).

LCMS: метод А, время удержания = 2,93 мин; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_4$: теор. 245,7, факт. 245,2.

Стадия 2. В круглодонной колбе суспендировали 5,1 г (20,8 ммоль) хлорпиримидина в 42 мл дегазированного THF. К этой суспензии добавляли 8,68 мл (62,4 ммоль) Et_3N и 5,95 мл (25,0 ммоль) TIPS-ацетилена. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего добавляли 219 мг (0,312 ммоль) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и 119 мг (0,624 ммоль) CuI. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения реакции до комнатной температуры удаляли растворитель и ресуспендировали неочищенный материал в 100 мл EtOAc , из которого отфильтровывали нерастворимое твердое вещество. Фильтрат промывали (1:1) $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (2×100 мл) и 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1×100 мл). Органический слой сушили с помощью $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, упаривали и переносили в следующую стадию без дальнейшей очистки.

Стадия 3. В круглодонной колбе растворяли неочищенный продукт TIPS из предыдущей стадии в 42 мл сухого THF и охлаждали до 0°C . Туда же добавляли 25 мл (25,0 ммоль) TBAF (1,0 M в THF). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли насыщенный NH_4Cl (100 мл) для гашения реакции. Из водного слоя экстрагировали органические вещества с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали (1:1) $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (2×100 мл) и 10% Na_2SO_4 (1×100 мл). Органический слой сушили с помощью Na_2SO_4 , упаривали и получали чистый продукт 5 растиранием в 40% CH_2Cl_2 /гексане в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 3,71 г (76%, за 2 стадии).

Стадия 4. В раствор метилмагния бромида (3M в Et_2O , 40 мл, 120 ммоль, 4,0 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли раствор метил-2-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (5,0 г, 29,9 ммоль) в THF (70 мл, 0,4 M) на протяжении 30 мин. Полученную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водным NH_4Cl (55 мл) и добавляли EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором бисульфита натрия (7×20 мл), затем сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме, получая указанное соединение (3,45 г, выход 69%; чистота 96% по данным LCMS) в виде бледно-желтой жидкости.

LCMS: метод А, время удержания = 0,722 и 1,06 мин; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$: теор. 167,09, факт. 167,2.

Стадия 5. В раствор 2-гидроксиметил-6-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиридина (5 г, 29,9 ммоль,

1,0 экв.) в PhMe (33 мл, 0,9 М) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли дифенилфосфорилизид (7,73 мл, 35,9 ммоль, 1,2 экв.), а затем 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен (5,37 мл, 35,9 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч. После этого разбавляли этилацетатом и промывали водой, а органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в 1н. водной HCl (2 экв., 60 ммоль) и экстрагировали МТВЕ в гексане (3:7, 100 мл), органический слой промывали водой (50 мл), а объединенный водный слой нейтрализовали 2н. водным NaOH и экстрагировали этилацетатом (3×75 мл), органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали через вату и упаривали фильтрат, получая чистое соединение в виде бледно-желтой жидкости (3,75 г, 75%).

LCMS: метод А, время удержания = 2,67 мин; ESI-MS [M+H]⁺ для C₉H₁₂N₄O: теор. 193,1, факт. 193,2.

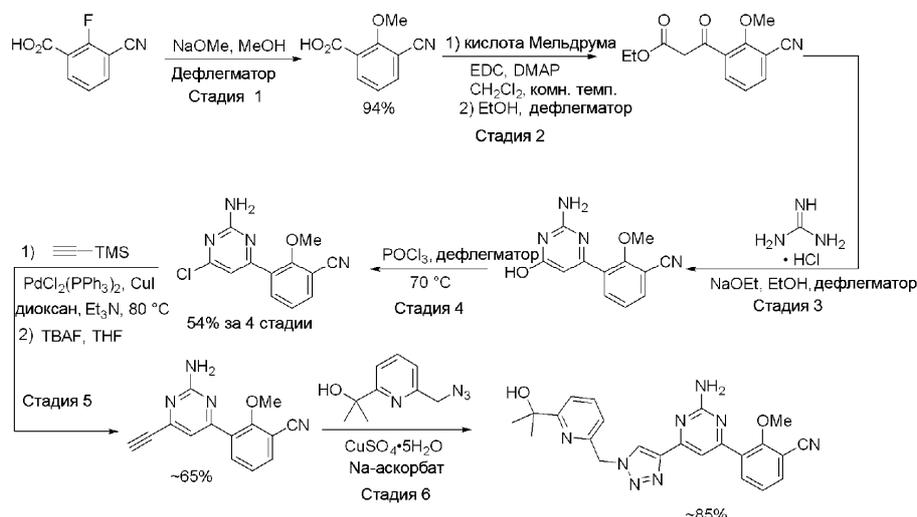
Стадия 6. Смесь азида (3,34 г, 17,4 ммоль), алкина (3,71 г, 15,8 ммоль), сульфата меди(II) (39 мг; 0,158 ммоль) и аскорбата натрия (156 мг, 0,790 ммоль) в трет-БуОН/Н₂O 2:1 (158 мл) нагревали при 60°C в течение 13 ч. Удаляли растворитель в вакууме, а сухой осадок наносили на силикагель и очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт в виде белого твердого вещества (6,08 г, 90%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,80 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,90 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₃N₈O: теор. 427,2, факт. 427,3.

Пример 2. Синтез 3-[2-амино-6-(1-{{6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-2-метоксибензонитрила

Схема



Стадия 1. В круглодонной колбе суспендировали 26 г (157,5 ммоль) 3-циано-2-фторбензойной кислоты в 315 мл (0,5 М) безводного MeOH. В эту суспензию добавляли 144 мл (630 ммоль) NaOMe (25 мас.% в MeOH). Полученную реакционную смесь кипятили с дефлегматором в течение 2 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры выпаривали избыток MeOH при пониженном давлении, получая густую кашку. В эту кашку добавляли 158 мл (473 ммоль) 3 М водной HCl. Продукт выпадал в осадок в виде белого твердого вещества, которое выделяли фильтрованием. Остаточную воду удаляли азеотропно с помощью толуола, получая 26,2 г (94%) чистого продукта.

Стадия 2. Суспендировали 43 г кислоты Мелдрума (297 ммоль) и 35 г 3-циано-2-метоксибензойной кислоты (198 ммоль) в 660 мл (0,3 М) CH₂Cl₂. В эту суспензию добавляли 57 г (297 ммоль) N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида (EDC) и 24 г (198 ммоль) 4-диметиламинопиридина (DMAP). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N₂. К этому времени реакция становилась однородной. Затем реакционную смесь переносили в делительную воронку и добавляли 200 мл CH₂Cl₂. Органический слой промывали 1 М HCl (2×300 мл) и насыщенным раствором NaCl (300 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, упаривали и использовали неочищенный материал на следующей стадии без дальнейшей очистки. Неочищенный аддукт кислоты Мелдрума из предыдущей стадии суспендировали в 400 мл абсолютного EtOH и кипятили с дефлегматором в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до 1/4 первоначального объема (~100 мл). β-Кетоэфирный продукт в EtOH использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. В круглодонной колбе растворяли 19 г (198 ммоль) гуанидина гидрохлорида в 300 мл (0,7 М) EtOH. Туда же добавляли 74 мл (198 ммоль) NaOEt (21 мас.% в EtOH). Полученный мутный раствор перемешивали 10 мин при комнатной температуре, после чего добавляли 4 в 100 мл EtOH (из пре-

дыдущей стадии). Реакционную смесь кипятили с дефлегматором в течение 72 ч в атмосфере N₂. После охлаждения реакции до комнатной температуры добавляли 300 мл гексана. Выпавший в осадок продукт собирали фильтрованием и использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 4. Неочищенный продукт 5 из предыдущей стадии суспендировали в 200 мл диоксана. Туда же добавляли POCl₃ (186 мл, 2000 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали на колотый лед (~1000 г) и перемешивали. Внимание: температуру медленно повышали до комнатной температуры, чтобы погасить избыток POCl₃ по мере таяния льда, избегая энергичной реакции. После гашения POCl₃ добавляли твердый K₂CO₃ (691 г, 5000 ммоль) небольшими порциями, чтобы погасить образовавшиеся HCl и H₃PO₄. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×500 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (500 мл) и сушили над MgSO₄. Удаляли растворитель при пониженном давлении, получая коричневое твердое вещество. Неочищенный продукт растирали в 10% CH₂Cl₂/гексане, получая чистый продукт (28 г, 54% за 4 стадии).

Стадия 5. В круглодонной колбе суспендировали 7,7 г (29,3 ммоль) хлорпиримидина 6 в 60 мл диоксана/Et₃N (1:1). К этой суспензии добавляли TMS-ацетилен (20,3 мл, 146 ммоль), а затем PdCl₂(PPh₃)₂ (2,6 г, 2,93 ммоль) и CuI (558 мг, 2,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. После охлаждения реакции до комнатной температуры добавляли силикагель (~100 г) и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный материал, адсорбированный на силикагеле, очищали методом хроматографии, используя 80% EtOAc/гексан. Выход продукта 7 составил 5,5 г (58%).

Стадия 6. В круглодонной колбе растворяли 5,1 г (15,7 ммоль) продукта 7 в безводном THF (30 мл). Туда же добавляли 16,5 мл (16,5 ммоль) TBAF (1,0 М в THF). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли силикагель (~100 г) и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Неочищенный материал, адсорбированный на силикагеле, очищали методом хроматографии, используя 50% гексан:CH₂Cl₂/EtOAc (1:1). Выход 3,2 г (80%).

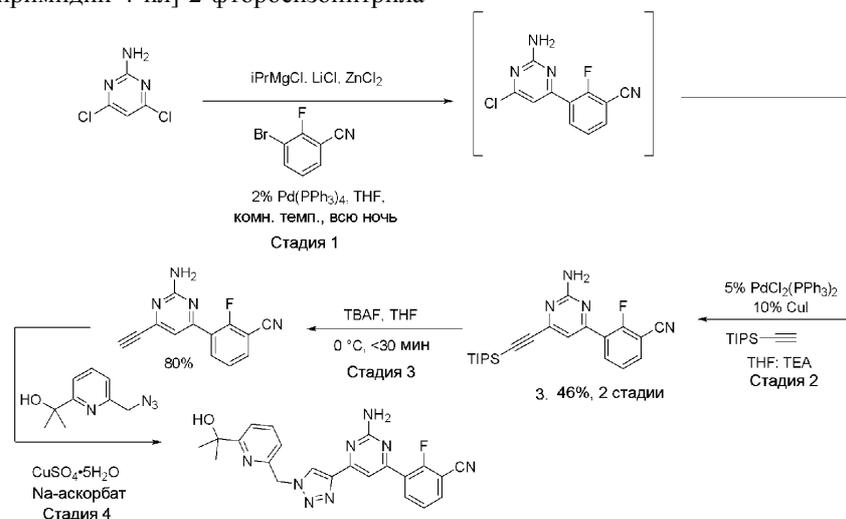
Стадия 7. В раствор азид (пример 1, стадия 5, 294 мг, 1,53 ммоль, 1,0 экв.) и алкина (382 мг, 1,53 ммоль, 1,0 экв.) в 2:1 t-BuOH / H₂O (5 мл, 0,3 М) добавляли CuSO₄ (7,2 мг, 0,029 ммоль, 5 мол.%) и аскорбат натрия (60,0 мг, 0,305 ммоль, 20 мол.%). Полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 0,5 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли CH₂Cl₂ (10 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу снова экстрагировали CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные экстракты упаривали, а полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (CH₂Cl₂ => CH₂Cl₂:MeOH 95:5), получая указанное соединение (604 мг, выход 89%) в виде светлого бежевого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,92 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,78-7,64 (m, 2H), 7,37 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,28 (td, J=7,8 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,75 (brs, 2H), 5,15 (brs, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,94 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1,54 (d, J=0,8 Гц, 6H).

ESI-MS [M+H] для C₂₃H₂₃N₈O₂: теор. 443,19, факт. 443,2.

LCMS: время удержания 2,8 мин, метод А.

Пример 3. Синтез 3-[2-амино-6-(1-[[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-2-фторбензонитрила



Стадия 1. В раствор 3-бром-2-фтор бензонитрила (26 г, 130 ммоль) с перемешиванием при 0°C по каплям добавляли раствор iPrMgCl·LiCl (100 мл, 130 ммоль, 1,3 М в THF) на протяжении 20 мин. Полученный раствор перемешивали 50 мин при 0°C и добавляли ZnCl₂ (17,72 г, 130 ммоль) при 0°C. Реакци-

онную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 25 мин при такой же температуре. Затем добавляли соединение 1 (16,4 г, 100 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (2,32 г, 2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (500 мл), экстрагировали EtOAc (3×300 мл) и сушили над Na₂SO₄. Объединенный органический слой упаривали, получая 28 г неочищенного продукта 2, который подвергали следующей операции без дальнейшей очистки.

Стадия 2. В раствор соединения 3 (24 г, 96,52 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (3,38 г, 4,82 ммоль), CuI ((1,84 г, 9,65 ммоль), THF/Et₃N (1:1, 482 мл) и дегазировали N₂ в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли триизопропил-ацетилен (130 мл, 579,15 ммоль) на протяжении 15 мин (реакционная смесь становилась красноватой) и кипятили реакционную смесь с дефлегматором в течение 90 мин. LCMS и ТСХ показали полное расходование 2. Растворитель выпаривали на роторном испарителе. Избыток Et₃N удаляли с помощью азеотропа с толуолом (2×200 мл). Неочищенную реакционную смесь смешивали с силикагелем и наносили прямо на флэш-колонку. Градиент растворителя менялся от 10 до 20, до 30, до 50% EA в гексане. Чистый твердый продукт 3 (15,13 г, 46% за 2 стадии) выходил при 40% EA в гексане.

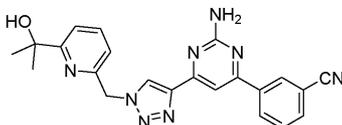
Стадия 3. В раствор соединения 4 (15 г, 37,97 ммоль) с перемешиванием при 0°C по каплям добавляли TBAF (37,97 мл, 1 М в THF) на протяжении 15 мин и перемешивали при 0°C в течение <30 мин. TLC показал отсутствие SM (LCMS ненадежен из-за катиона nBuN⁺). Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (200 мл) при 0°C, экстрагировали EtOAc (3×250 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали, получая неочищенный 4. К неочищенному продукту добавляли 200 мл 10% EtOAc в гексане, а затем обрабатывали ультразвуком. Отделяли жидкую часть супернатанта, а к твердому остатку добавляли EtOAc/CH₂Cl₂ (1:1, 200 мл). В полученную кашу добавляли гексан (600 мл) для осаждения и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин. Осадок отфильтровывали и сушили под сильным вакуумом, получая 4 (7,2 г) с выходом 80%.

Стадия 4. Проводили так же, как в примере 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,45-8,38 (m, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,65 (dd, J=8,0 Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,30 (brs, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 1,48 (s, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₂H₁₉FN₈O: теор. 431,4, факт. 431,2.

Пример 4. 3-[2-Амино-6-(1-{[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]бензонитрил

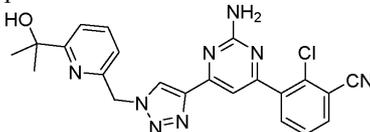


Данное соединение получали аналогично примеру 2, исходя из 3-цианобензойной кислоты.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,59 (q, J=1,5 Гц, 1H), 8,47 (dq, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 8,00 (dq, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,87-7,69 (m, 3H), 7,61 (dt, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,11 (dt, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 5,23 (d, J=1,2 Гц, 1H), 1,38 (d, J=1,2 Гц, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₂H₂₀N₈O: теор. 413,2, факт. 413,3.

Пример 5. 3-[2-Амино-6-(1-{[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил]-2-хлорбензонитрил

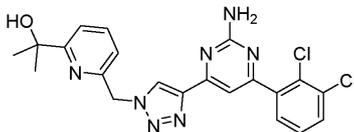


Данное соединение получали аналогично примеру 1, исходя из 2-хлор-3-цианобороновой кислоты.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,84 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,25 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,37 (brs, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 1,48 (s, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₂H₁₉ClN₈O: теор. 447,9, факт. 447,2.

Пример 6. 2-[6-(1-{[4-[2-Амино-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-4-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиримидин-2-ил]пропан-2-ол

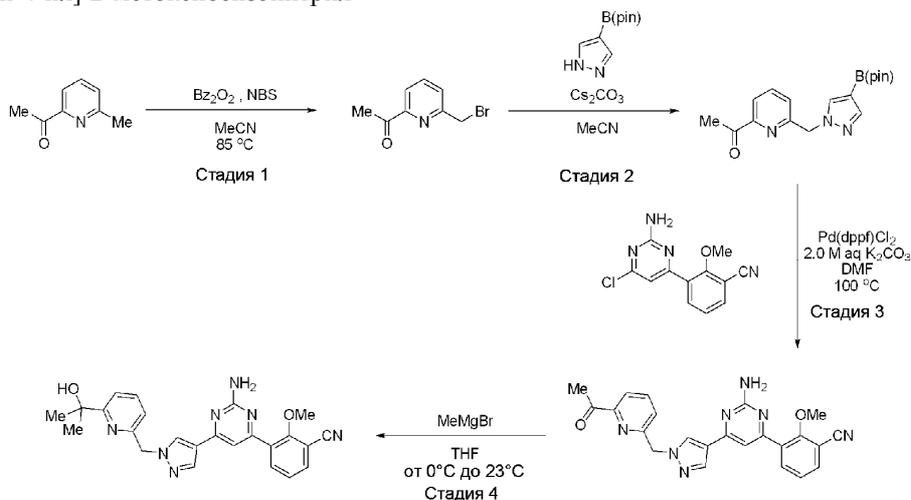


Данное соединение получали аналогично примеру 1, исходя из 2,3-дихлорбороновой кислоты.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 7,84 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,61-7,45 (m, 3H), 7,23 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 1,48 (m, 9H).

LC-MS: время удержания 2,96 мин, метод В; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{21}H_{19}Cl_2N_7O$: теор. 456,1, факт. 456,2.

Пример 7. 3-[2-Амино-6-(1-{{6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил}метил}-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил]-2-метоксибензонитрил



Стадия 1. В барботируемый раствор 2-ацетил-6-метилпиридина (3,0 г, 22,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (100 мл, 0,2 М) в атмосфере N_2 добавляли бензоилпероксид (538 мг, 2,2 ммоль, 0,1 экв.), а затем N-бромсукцинимид (4,7 г, 26,6 ммоль, 1,2 экв.). Колбу снабжали дефлегматором, нагревали смесь до $85^\circ C$ и перемешивали в течение 28 ч. После этого добавляли насыщенный водный $Na_2S_2O_3$ (50 мл) и перемешивали двухфазную смесь в течение 10 мин. Смесь переносили в делительную воронку, содержащую смесь 1:1 EtOAc (100 мл) и воды, насыщенной $Na_2S_2O_3$ (100 мл). Органическую фазу собирали, а водную фазу экстрагировали 2×50 мл EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$ и упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан => гексан:EtOAc 9:1), получая указанное соединение (2,65 г, выход 56%) в виде бледно-оранжевого масла.

Стадия 2. Вносили 1-(6-(бромметил)пиридин-2-ил)этан-1-он (1,0 г, 4,7 ммоль, 1,0 экв.) и пинаколовый эфир 4-пиразолбороновой кислоты (997 мг, 5,1 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (23 мл, 0,2 М) и добавляли Cs_2CO_3 (1,7 г, 5,1 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После этого смесь разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и фильтровали через фриттованную воронку. Фильтрат упаривали в вакууме, получая указанное соединение, которое использовали в последующих реакциях без дальнейшей очистки.

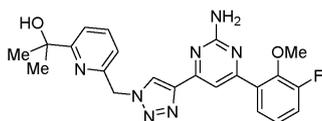
Стадия 3. Раствор 1-(6-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)этан-1-она (301 мг, 0,92 ммоль, 1,2 экв.) и 3-(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метоксибензонитрила (пример 2, стадия 4, 200 мг, 0,77 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (33 мл, 0,9 М) и 2,0 М водном K_2CO_3 (0,8 мл, 2,0 экв.) барботировали N_2 в течение 10 мин. После этого добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (55,6 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв.) и нагревали реакцию смесь до $100^\circ C$ в течение 16 ч. После этого реакцию смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и H_2O (10 мл). Двухфазную смесь переносили в делительную воронку и собирали органическую фазу. Водную фазу экстрагировали 2×10 мл CH_2Cl_2 , а объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$ и упаривали в вакууме. Коричневый остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан:EtOAc 7:3 => EtOAc), получая указанное соединение (190 мг, выход 58%) в виде желтого масла.

Стадия 4. В раствор 3-(6-(1-((6-ацетилпиридин-2-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-аминопиримидин-4-ил)-2-метоксибензонитрила (190 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в THF (8,2 мл, 0,05 М) при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 добавляли $MeMgBr$ (0,8 мл, 1,1 ммоль, 2,5 экв., 1,4 М в смеси THF:толуол 3:1). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 21 ч. После этого гасили реакцию добавлением насыщенного водного NH_4Cl (10 мл). Двухфазную смесь переносили в делительную воронку и экстрагировали 3×10 мл EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили над $MgSO_4$ и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом обратной фазовой HPLC (H_2O :MeCN с 0,1% CF_3CO_2H , 19:1 => 1:19), получая указанное соединение (10 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,80 (d, J=14,1 Гц, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Гц, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 7,97-7,77 (m, 3H), 7,65-7,54 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

LC-MS: время удержания 2,52 мин, метод В; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{24}H_{23}N_7O_2$: теор. 441,2, факт. 441,3.

Пример 8. 2-[6-({4-[2-Амино-6-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пропанол

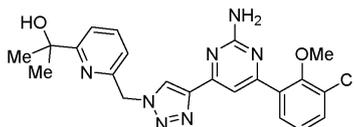


Данное соединение получали аналогично примеру 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30-8,25 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,73 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,23-7,05 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

LC-MS: время удержания 2,89 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₂H₂₃FN₇O₂: теор. 436,2, факт. 436,3.

Пример 9. 2-[6-(4-[2-Амино-6-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-2-пропанол

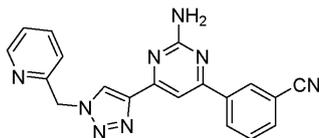


Данное соединение получали аналогично примеру 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,27 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,77-7,64 (m, 2H), 7,48 (dt, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

LC-MS: время удержания 3,04 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₂H₂₃ClN₇O₂: теор. 452,2, факт. 452,3.

Пример 10. м-(2-Амино-6-{1-[(2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)бензонитрил

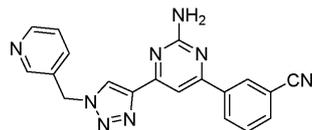


Данное соединение получали аналогично примеру 4.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,65 (s, 1H), 8,46 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,41-8,34 (m, 1H), 8,31 (dt, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80-7,68 (m, 2H), 7,60 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 5,76 (s, 3H), 5,22 (s, 2H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₁₉H₁₄N₈: теор. 355,1, факт. 355,2.

Пример 11. м-(2-Амино-6-{1-[(3-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)бензонитрил

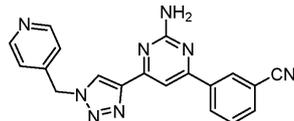


Данное соединение получали аналогично примеру 4, получая 59 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,68 (dd, J=2,2, 1,0 Гц, 1H), 8,57 (dq, J=3,1, 1,4 Гц, 2H), 8,46 (ddd, J=8,0, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 7,99 (dq, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,74 (td, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,78 (s, 2H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₁₉H₁₄N₈: теор. 355,1, факт. 355,3.

Пример 12. м-(2-Амино-6-{1-[(4-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)бензонитрил

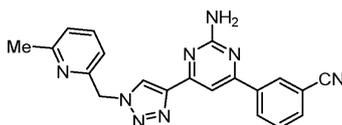


Данное соединение получали аналогично примеру 4, получая 66 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,63-8,54 (m, 3H), 8,47 (ddd, J=8,0, 1,8, 1,1 Гц, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,81 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 6,90 (s, 2H), 5,81 (s, 2H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₁₉H₁₄N₈: теор. 355,1, факт. 355,3.

Пример 13. м-{2-Амино-6-{1-[(6-метил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)бензонитрил

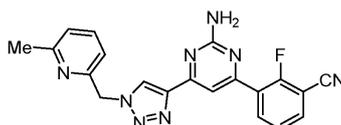


Данное соединение получали аналогично примеру 4, получая 14 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 8,68 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,81 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,24 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,78 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 2,45 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_8$: теор. 369,2, факт. 369,3.

Пример 14. 3-(2-Амино-6-{1-[(6-метил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиридинил)-2-фторбензонитрил

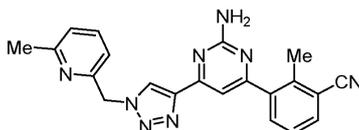


Данное соединение получали аналогично примеру 3, получая 13 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 8,67 (s, 1H), 8,35-8,27 (m, 1H), 8,26-8,18 (m, 1H), 8,09 (dd, $J=7,7$, 6,1 Гц, 2H), 7,72 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 2,45 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_8$: теор. 387,1, факт. 387,3.

Пример 15. 6-(2-Амино-6-{1-[(6-метил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиридинил)-2-толуонитрил

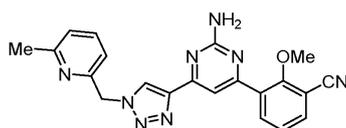


Данное соединение получали аналогично примеру 1, получая 75 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 8,66 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,80-7,67 (m, 2H), 7,52 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8$: теор. 383,2, факт. 383,3.

Пример 16. 3-(2-Амино-6-{1-[(6-метил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиридинил)-2-анизонитрил

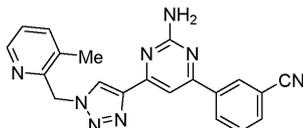


Данное соединение получали аналогично примеру 2, получая 84 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 8,65 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,07 (ddd, $J=7,8$, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,72 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,23 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 3,84 (d, $J=1,7$ Гц, 3H), 2,45 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$: теор. 399,2, факт. 399,3.

Пример 17. м-(2-Амино-6-{1-[(3-метил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиридинил)-бензонитрил

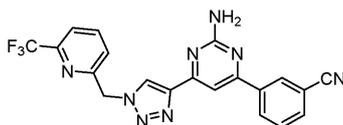


Данное соединение получали аналогично примеру 4.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 8,69 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,60-8,57 (m, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 8,37 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,85 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,75 (td, $J=7,7$, 2,4 Гц, 2H), 7,35 (dd, $J=7,0$, 4,3 Гц, 1H), 5,91 (d, $J=2,3$ Гц, 2H), 4,70 (bs, 2H), 2,41 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 369,2, факт. 369,2.

Пример 18. м-[2-Амино-6-(1-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиридинил]бензонитрил

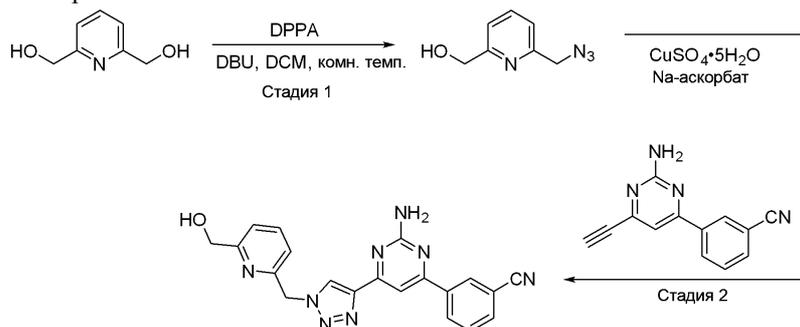


Данное соединение получали аналогично примеру 4, получая 74 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,47 (ddt, $J=8,0$, 1,9, 1,2 Гц, 1H), 8,16 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,00 (dq, $J=7,7$, 1,3 Гц, 1H), 7,91 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,75 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,99 (s, 2H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_8$: теор. 423,1, факт. 423,2.

Пример 19. м-[2-Амино-6-(1-{{6-(гидроксиметил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиридинил]бензонитрил



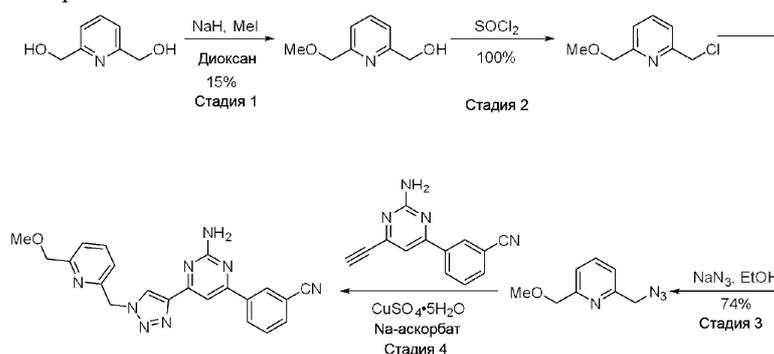
Стадия 1. Смесь диола (696 мг, 5 ммоль) и DBU (0,9 мл, 6 ммоль) в дихлорметане (15 мл) охлаждали до 0°C . По каплям добавляли DPPA (1,3 мл, 6 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли целит (5 г), упаривали смесь досуха и очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/ EtOAc от 90:10 до 60:40), получая требуемый азид (83 мг, 10%).

Стадия 2. Синтезировали указанное соединение таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя азидное производное и м-(2-амино-6-этинил-4-пиридинил)бензонитрил (из примера 4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,59 (dd, $J=1,8$, 1,8 Гц, 1H), 8,47 (ddd, $J=8,0$, 1,8, 1,1 Гц, 1H), 8,00 (ddd, $J=7,7$, 1,7, 1,2 Гц, 1H), 7,85 (dd, $J=7,7$, 7,7 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (dd, $J=7,7$, 7,7 Гц, 1H), 7,46 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,54 (d, $J=5,8$ Гц, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}$: теор. 385,2, факт. 385,2.

Пример 20. м-[2-Амино-6-(1-{{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиридинил]бензонитрил



Стадия 1. В суспензию 2,6-пиридиндиметанола (41,8 г, 300 ммоль) в диоксане (600 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли 12 г гидроксида натрия (300 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле, 1 экв.) в диоксане (100 мл). Суспензию перемешивали в течение 15 мин. Добавляли метилиодид (42,6 г, 300 ммоль) и полученную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Анализ TLC показал конверсию ~50% исходного материала. Реакцию гасили водой, а затем экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Этилацетатный слой промывали водой (200 мл) и насыщенным раствором NaCl. Этилацетатный раствор сушили над сульфатом натрия в течение 1 ч, фильтровали и упаривали. Полученный масляный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметан/метанол (от 2 до 5% метанола), получая 6,6 г соединения 1 в виде розового масла с выходом 15%.

Стадия 2. Продукт из стадии 1 (3,4 г, 17,0 ммоль) в SOCl_2 (30 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь упаривали, получая продукт в виде белого твердого вещества (3,6 г, 100%).

Стадия 3. Продукт из стадии 2 (1,16 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) и NaN_3 (1,3 г, 20,3 ммоль, 3,0 экв.) в EtOH кипятили с дефлегматором в течение ночи. Смесь упаривали, получая неочищенный продукт, который

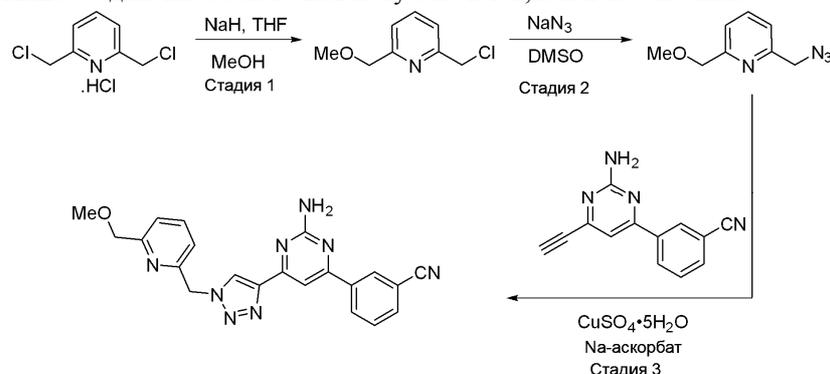
очищали на FCC (PE/EA = 5/1), получая продукт в виде белого твердого вещества (0,9 г, 74%).

Стадия 4. Синтезировали указанное соединение по общей методике из примера 1, получая 64 мг желто-коричневого твердого вещества.

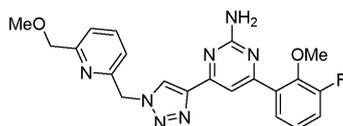
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (td, $J=1,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,47 (ddd, $J=8,0, 1,8, 1,1$ Гц, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,86 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,92 (bs, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$: теор. 399,2, факт. 399,3.

Указанное выше соединение может быть получено и так, как показано ниже:



Пример 21. 6-(3-Фтор-2-метоксифенил)-4-(1-{{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

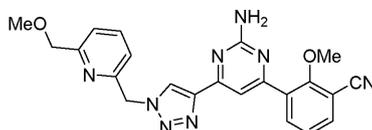


Данное соединение получали аналогично примеру 20.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 7,85 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (dt, $J=7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 2H), 6,81 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_7\text{O}_2$: теор. 422,2, факт. 422,3.

Пример 22. 3-[2-Амино-6-(1-{{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]-2-анизонитрил

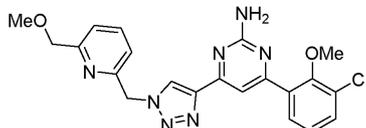


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азиды и алкина.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,08 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,88 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 429,2, факт. 429,3.

Пример 23. 6-(3-Хлор-2-метоксифенил)-4-(1-{{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин



Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азиды и алкина.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,40 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,19-7,07 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,88-3,61 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_2$: теор. 438,1, факт. 438,3.

Пример 24. 5-[2-Амино-6-(1-{{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]-3-толуонитрил

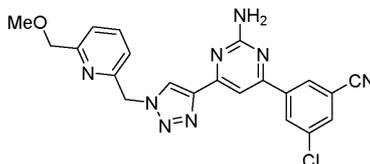


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азиды и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,42-8,36 (m, 1H), 8,32 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,86 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,39 (dd, $J=7,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}$: теор. 413,2, факт. 413,3.

Пример 25. 3-[2-Амино-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]-5-хлорбензонитрил

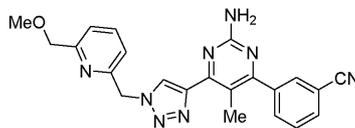


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азиды и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,62 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,54 (dd, $J=2,1, 1,6$ Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=2,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_8\text{O}$: теор. 433,1, факт. 433,2.

Пример 26. м-[2-Амино-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-5-метил-4-пиримидинил]бензонитрил

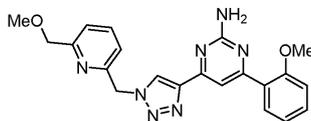


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азиды и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,71 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,61 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}$: теор. 413,2, факт. 413,2.

Пример 27. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(о-метоксифенил)-2-пиримидиниламин

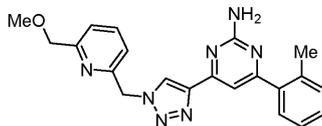


Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и 4-этинил-6-(о-метоксифенил)-2-пиримидиниламин (который получали аналогично стадиям 1-3 из примера 1).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,27 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (dd, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,11-6,96 (m, 3H), 5,71 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,49 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$: теор. 404,2, факт. 404,2.

Пример 28. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(о-метилфенил)-2-пиримидиниламин

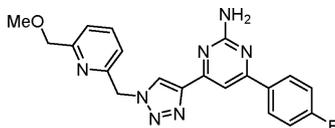


Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и 4-этинил-6-(о-метилфенил)-2-пиримидиниламин (который получали аналогично стадиям 1-3 из примера 1).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H), 7,70 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,09 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$: теор. 388,2, факт. 388,3.

Пример 29. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(п-фторфенил)-2-пиримидиниламин



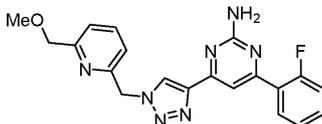
Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и 4-этинил-6-(п-фторфенил)-2-пиримидиниламин (который

получали аналогично стадиям 1-3 из примера 1).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, $J=7,8$, 7,8 Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,10 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{O}$: теор. 392,2, факт. 392,2.

Пример 30. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(о-фторфенил)-2-пиримидиниламин

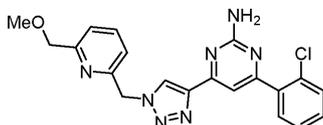


Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и 4-этинил-6-(офторфенил)-2-пиримидиниламин (который получали аналогично стадиям 1-3 из примера 1).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H), 8,00 (ddd, $J=7,8$, 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,92 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=7,8$, 7,8 Гц, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,27 (ddd, $J=7,8$, 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,17 (ddd, $J=11,3$, 8,3, 1,1 Гц, 1H), 7,0,9 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{O}$: теор. 392,2, факт. 392,3.

Пример 31. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(о-хлорфенил)-2-пиримидиниламин

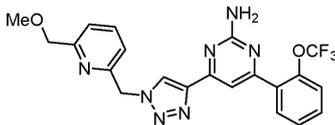


Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и 4-этинил-6-(охлорфенил)-2-пиримидиниламин (который получали аналогично стадиям 1-3 из примера 1).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,30 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (dd, $J=7,8$, 7,8 Гц, 1H), 7,66-7,54 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,10 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}$: теор. 408,1, факт. 408,3.

Пример 32. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(о-трифторметоксифенил)-2-пиримидиниламин

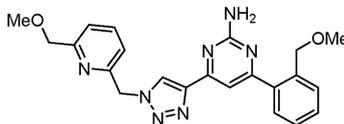


Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и 4-этинил-6-(о-трифторметоксифенил)-2-пиримидиниламин (который получали аналогично стадиям 1-3 из примера 1).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H), 7,83-7,80 (dd, $J=7,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (dd, $J=7,8$, 7,8 Гц, 1H), 7,52-7,36 (m, 4H), 7,11 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$: теор. 458,1, факт. 458,2.

Пример 33. 4-[о-(Метоксиметил)фенил]-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

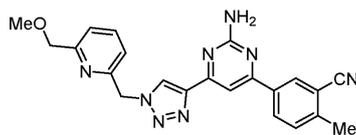


Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и 6-этинил-4-[о-(метоксиметил)фенил]-2-пиримидиниламин (который получали аналогично стадиям 1-3 из примера 1).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (s, 1H), 7,70 (dd, $J=7,7$, 7,7 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,51-7,34 (m, 3H), 7,10 (d, $J=7,7$ Hz 1H), 5,72 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$: теор. 418,2, факт.

Пример 34. 4-[2-Амино-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]-2-толуонитрил

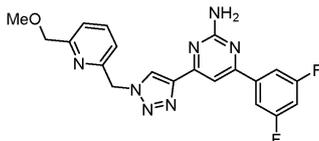


Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и 4-(2-амино-6-этинил-4-пиримидинил)-2-толуонитрил (который получали аналогично стадиям 1-3 из примера 1).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 2H), 7,12 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}$: теор. 413,2, факт. 413,3.

Пример 35. 6-(3,5-Дифторфенил)-4-(1-([6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

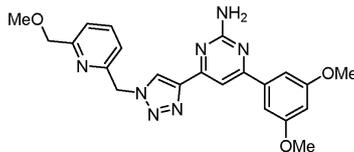


Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и 4-(3,5-дифторфенил)-6-этинил-2-пиримидиниламин (который получали аналогично стадиям 1-3 из примера 1).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 7,92-7,83 (m, 5H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,40 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,95 (bs, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$: теор. 410,1, факт. 410,2.

Пример 36. 6-(3,5-Диметоксифенил)-4-(1-([6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

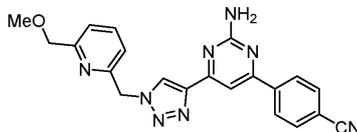


Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и 4-(3,5-диметоксифенил)-6-этинил-2-пиримидиниламин (который получали аналогично стадиям 1-3 из примера 1).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (brs, 1H), 7,86 (dd, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,39 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=2,3$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,82 (brs, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,35 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$: теор. 434,2, факт. 434,3.

Пример 37. п-[2-Амино-6-(1-([6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

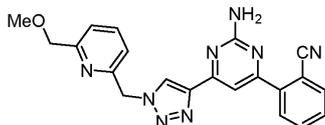


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азиды и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,34-8,26 (m, 2H), 8,03-7,90 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,37 (dd, $J=7,9, 7,9$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J=7,9, 7,9$ Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$: теор. 399,2, факт. 399,3.

Пример 38. о-[2-Амино-6-(1-([6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

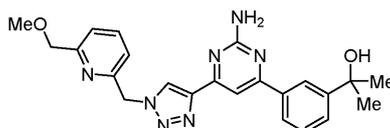


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азиды и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 7,88 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74-7,63 (m, 2H), 7,55 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,51-3,43 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$: теор. 399,2, факт. 399,3.

Пример 39. 2-{м-[2-Амино-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]фенил}-2-пропанол

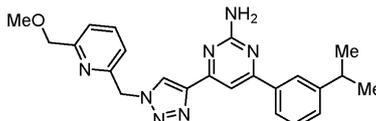


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина.

¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (dd, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,30 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,64 (s, 6H).

MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₅N₇O₂: теор. 432,2, факт. 432,2.

Пример 40. 6-(м-Куменил)-4-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

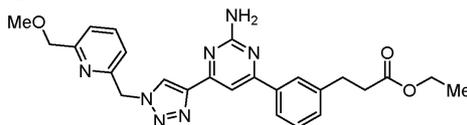


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина.

¹Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,71 (dd, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,49-7,33 (m, 3H), 7,10 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,10 (brs, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,00 (h, J=6,9 Гц, 1H), 1,31 (d, J=6,9 Гц, 6H).

MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₅N₇O: теор. 416,2, факт. 416,4.

Пример 41. Этил-3-{м-[2-амино-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]фенил}пропионат

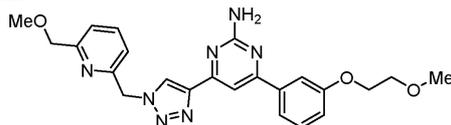


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина.

¹Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (dd, J=7,8 Гц, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,33 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,10 (brs, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,04 (t, J=7,9 Гц, 3H), 2,68 (t, J=7,9 Гц, 3H), 1,24 (t, J=7,2 Гц, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₇N₇O₃: теор. 474,2, факт. 474,3.

Пример 42. 4-[м-(2-Метоксиэтокси)фенил]-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

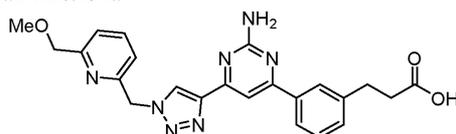


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина.

¹Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75-7,64 (m, 3H), 7,50-7,29 (m, 2H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,08 (brs, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,32-4,18 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₅N₇O₃: теор. 448,2, факт. 448,3.

Пример 43. 3-{м-[2-Амино-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]фенил}пропионовая кислота

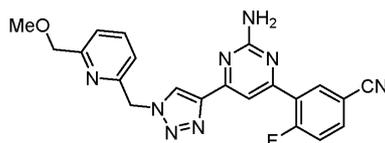


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,15 (brs, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=7,6 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47-7,30 (m, 3H), 7,20 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,90 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,58 (t, J=7,6 Гц, 2H).

MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₃N₇O₃: теор. 446,2, факт. 446,3.

Пример 44. 3-[2-Амино-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]-4-фторбензонитрил

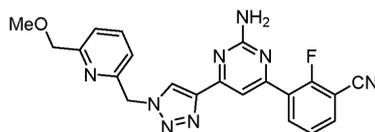


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,14-8,03 (m, 1H), 7,84 (dd, $J=8,0$, 8,0 Гц, 1H), 7,70-7,57 (m, 2H), 7,38 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_8\text{O}$: теор. 417,2, факт. 417,3.

Пример 45. 3-[2-Амино-6-(1-{{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]-2-фторбензонитрил

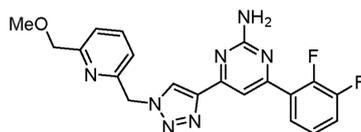


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,29 (dd, $J=7,9$, 7,9 Гц, 1H), 8,07 (ddd, $J=7,6$, 7,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=7,9$, 7,9 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (dd, $J=7,9$, 7,9 Гц, 1H), 7,37 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 4,44 (s, 2H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_8\text{O}$: теор. 417,2, факт. 417,3.

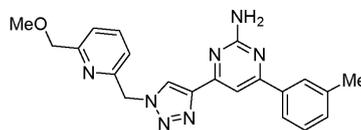
Пример 46. 6-(2,3-Дифторфенил)-4-(1-{{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин



^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 7,89-7,72 (m, 2H), 7,63-7,49 (m, 2H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,21 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,99 (brs, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,55 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$: теор. 410,1, факт. 410,1.

Пример 47. 4-(1-{{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(м-толил)-2-пиримидиниламин

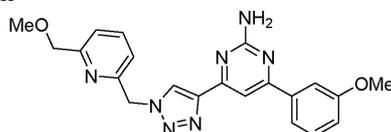


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 9 мг желто-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,83 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,65 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,31 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,40-2,37 (m, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$: теор. 388,1, факт. 388,3.

Пример 48. 4-(1-{{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(метоксифенил)-2-пиримидиниламин

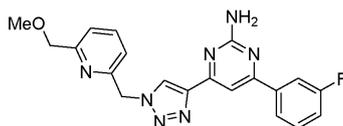


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 37 мг желто-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 7,85 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,71-7,63 (m, 3H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,09 (ddd, $J=8,2$, 2,7, 0,9 Гц, 1H), 6,80 (bs, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,34 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$: теор. 404,2, факт. 404,2.

Пример 49. 6-(м-Фторфенил)-4-(1-{{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

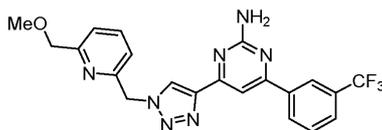


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 32 мг желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,94 (ddd, $J=10,6, 2,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,86 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (td, $J=8,0, 6,0$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,87 (bs, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{O}$: теор. 392,2, факт. 392,2.

Пример 50. 6-(1-([6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-[м-(трифторметил)фенил]-2-пиримидиниламин

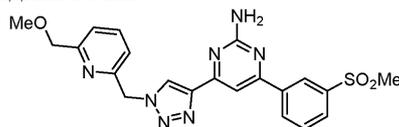


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая оранжевое твердое вещество.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,48 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,95-7,83 (m, 2H), 7,79 (d, $J=11,5$ Гц, 2H), 7,67-7,52 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,94 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$: теор. 442,2, факт. 442,2.

Пример 51. 6-(1-([6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-[м-(метилсульфонил)фенил]-2-пиримидиниламин

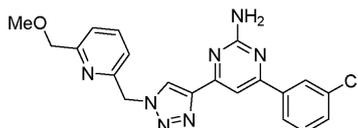


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая желто-коричневое твердое вещество.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,77-8,59 (m, 2H), 8,49 (ddd, $J=7,9, 1,8, 1,1$ Гц, 1H), 8,08 (ddd, $J=7,8, 1,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,90-7,76 (m, 3H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,31-7,17 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: теор. 452,2, факт. 452,2.

Пример 52. 6-(м-Хлорфенил)-4-(1-([6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

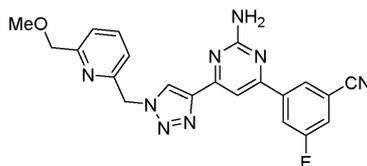


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 71 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 8,10 (dt, $J=7,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,86 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66-7,50 (m, 2H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,30-7,16 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}$: теор. 408,1, факт. 408,2.

Пример 53. 3-[2-Амино-6-(1-([6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]-5-фторбензонитрил



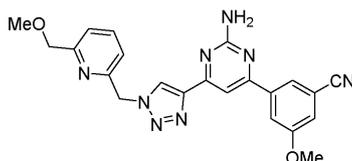
Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 3 мг белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H), 8,25 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,15-8,05 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,44-7,27 (m, 2H), 7,13 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,16 (bs, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,51 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_8\text{O}$: теор. 417,2, факт. 417,3.

Пример 54. 3-[2-Амино-6-(1-([6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-

пиримидинил]-5-анизонитрил

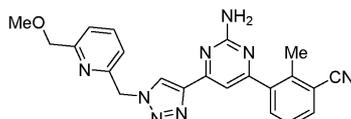


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 56 мг белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,18 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,39 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,22 ($J=8$ Гц, 1H), 6,92 (bs, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 429,2, факт. 429,3.

Пример 55. 6-[2-Амино-6-(1-[[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]-2-толуонитрил

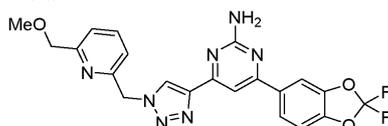


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 78 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 8,67 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,94-7,81 (m, 2H), 7,75 (dd, $J=7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,88 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}$: теор. 413,2, факт. 413,3.

Пример 56. 6-(2,2-Дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(1-[[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

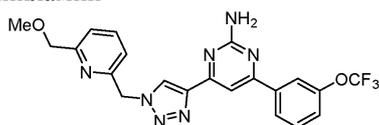


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 30 мг желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,15 (dd, $J=1,8, 0,4$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=8,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,86 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (dd, $J=8,5, 0,4$ Гц, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,22 (dd, $J=7,7, 0,9$ Гц, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$: теор. 454,1, факт. 454,3.

Пример 57. 4-(1-[[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(м-трифторметоксифенил)-2-пиримидиниламин

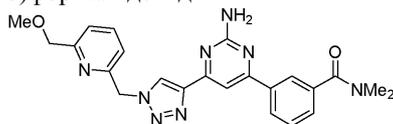


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 100 мг белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,12 (bs, 1H), 7,86 (t, $J=8$ Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (t, $J=8$ Гц, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,39 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,90 (bs, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$: теор. 458,2, факт. 458,3.

Пример 58. {m-[2-Амино-6-(1-[[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]фенил}(диметиламино)формальдегид

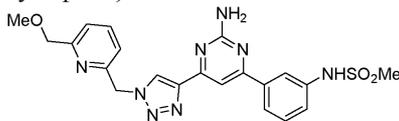


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 48 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,68 (dd, $J=3,7, 1,1$ Гц, 1H), 8,23-8,12 (m, 2H), 7,86 (td, $J=7,8, 4,1$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=3,6, 1,1$ Гц, 1H), 7,63-7,51 (m, 2H), 7,39 (dd, $J=7,8, 3,5$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=7,7, 3,5$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=3,5$ Гц, 2H), 5,82 (d, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,47 (d, $J=3,8$ Гц, 2H), 3,35 (dd, $J=3,7, 1,1$ Гц, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{24}N_8O_2$: теор. 445,2, факт. 445,3.

Пример 59. $\{m\text{-}[2\text{-Амино-6-(1-}\{[6\text{-}(\text{метоксиметил})\text{-}2\text{-пиридил]метил}\text{-}1\text{H-}1,2,3\text{-триазол-}4\text{-ил})\text{-}4\text{-пиримидинил]фениламиногидроксисульфено}\}$ метан

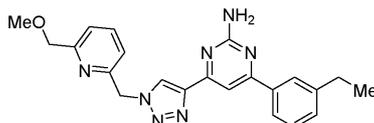


Данное соединение получали аналогично примеру 1, исходя из 3-(метилсульфониламино)-фенилбороновой кислоты.

$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, D_2O) δ 8,65 (m, 1H), 8,16-7,94 (m, 1H), 7,68-7,04 (m, 8H), 5,79 (m, 2H), 3,31 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 2,95 (m, 3H).

LC-MS: время удержания 2,28 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{21}H_{23}N_8O_3S$: теор. 467,2, факт. 467,2.

Пример 60. 6-(*m*-Этилфенил)-4-(1- $\{[6\text{-}(\text{метоксиметил})\text{-}2\text{-пиридил]метил}\text{-}1\text{H-}1,2,3\text{-триазол-}4\text{-ил}\text{-}2\text{-пиримидиниламин}$

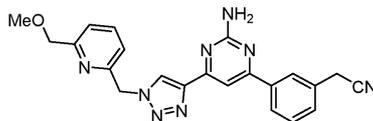


Данное соединение получали аналогично примеру 1, исходя из 3-этилфенилбороновой кислоты.

$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,97 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,39 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,71 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,23 (td, $J=7,6, 1,0$ Гц, 3H).

LC-MS: время удержания 2,66 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{24}N_7O$: теор. 402,2, факт. 402,3.

Пример 61. $\{m\text{-}[2\text{-Амино-6-(1-}\{[6\text{-}(\text{метоксиметил})\text{-}2\text{-пиридил]метил}\text{-}1\text{H-}1,2,3\text{-триазол-}4\text{-ил})\text{-}4\text{-пиримидинил]фенил}\}$ ацетонитрил

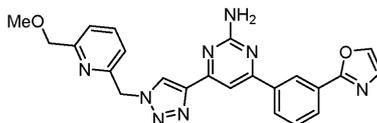


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 103 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,66 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,90-7,79 (m, 1H), 7,72 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,39 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,82 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,35 (d, $J=1,2$ Гц, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{20}N_8O$: теор. 413,2, факт. 413,3.

Пример 62. 6-(1- $\{[6\text{-}(\text{Метоксиметил})\text{-}2\text{-пиридил]метил}\text{-}1\text{H-}1,2,3\text{-триазол-}4\text{-ил}\text{-}4\text{-[}m\text{-}(1,3\text{-оксазол-}2\text{-ил)фенил}\text{-}2\text{-пиримидиниламин}$

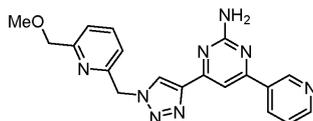


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 110 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,79 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,73-8,67 (m, 1H), 8,32-8,24 (m, 2H), 8,13 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,78 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (dt, $J=8,6, 4,3$ Гц, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,39 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,91 (s, 2H), 5,83 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,47 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 3,35 (q, $J=1,4$ Гц, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{20}N_8O_2$: теор. 441,2, факт. 441,3.

Пример 63. 4-(1- $\{[6\text{-}(\text{Метоксиметил})\text{-}2\text{-пиридил]метил}\text{-}1\text{H-}1,2,3\text{-триазол-}4\text{-ил}\text{-}6\text{-}(3\text{-пиридил})\text{-}2\text{-пиримидиниламин}$



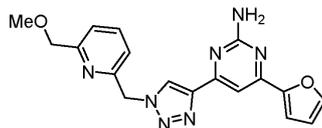
Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и 6-этинил-4-(3-пиридил)-2-пиримидиниламин (который получали аналогично стадиям 1-3 из примера 1).

$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,32 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,71 (dd, $J=4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,37 (ddd, $J=8,0, 2,3, 1,7$ Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,11 (d,

$J=7,8$ Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{19}H_{18}N_8O$: теор. 375,2, факт. 375,3.

Пример 64. 6-(2-Фуранил)-4-(1-{{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-пиримидиниламин

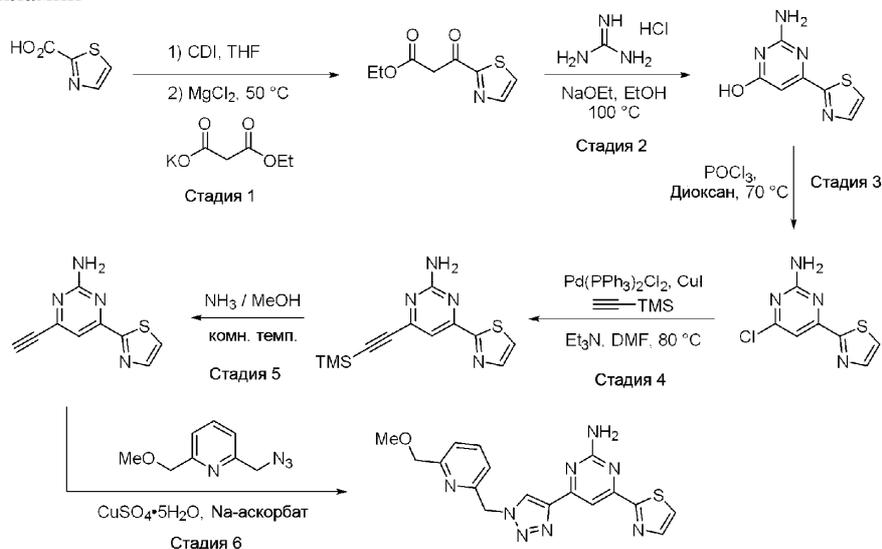


Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и 6-этинил-4-(2-фуранил)-2-пиримидиниламин.

1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,27 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=1,8$, 0,8 Гц, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,20 (dd, $J=3,5$, 0,8 Гц, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,57 (dd, $J=3,5$, 1,8 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{18}H_{17}N_7O_2$: теор. 364,1, факт. 364,2.

Пример 65. 4-(1-{{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-6-(1,3-тиазол-2-ил)-2-пиримидиниламин



Стадия 1. В раствор кислотного производного тиазола (6,46 г, 50,0 ммоль) и THF (100 мл) при 0°C добавляли CDI (9,72 г, 60,0 ммоль) в виде одной порции. Затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. В отдельной колбе перемешивали смесь этил-малоната калия (25,5 г, 150 ммоль), $MgCl_2$ (14,3 г, 150 ммоль) и THF (100 мл) при 75°C в течение 4 ч. По завершении двух реакций смесь, содержащую активированное кислотное производное, вносили в другую колбу при комнатной температуре. Объединенную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2 М водный HCl (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×150 мл), промывали насыщенным $NaHCO_3$, насыщенным раствором NaCl и фильтровали через слой силикагеля, получая требуемый β -кетозфирный продукт в виде коричневого масла (9,11 г; 91%).

Стадия 2. В раствор гуанидина гидрохлорида (1,91 г, 20,0 ммоль) и этанола (40 мл) добавляли этил-малонат натрия (1,36 г, 20,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего добавляли полученный выше β -кетозфир (3,98 г, 20,0 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли гексан (100 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием, получая требуемый продукт в виде желтого твердого вещества (2,88 г, 74%).

Стадия 3. Смесь продукта из стадии 2 (2,88 г, 14,8 ммоль) и $POCl_3$ (13,8 мл, 148 ммоль) в диоксане (59 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали, выливали на лед (75 г), нейтрализовали насыщ. раствором $NaHCO_3$, экстрагировали этилацетатом (2×150 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в CH_2Cl_2), получая требуемый продукт производного хлорпиримидина в виде коричневого твердого вещества (1,29 г; 41%).

Стадии 4 и 5. Смесь продукта из стадии 3 (1,29 г; 6,07 ммоль), триметилсилацетилен (2,59 мл, 18,2 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладия хлорида (428 мг; 0,61 ммоль), йодида меди(I) (116 мг, 0,61 ммоль), триэтиламина (3 мл) и DMF (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Летучие вещества удаляли, а неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc в гексане), получая производное алкина. Его растворяли в MeOH (30 мл), добавляли аммиак (4,3 мл, 7 М в MeOH) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Летучие ве-

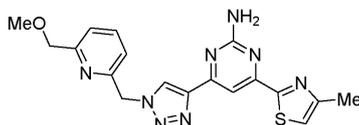
щества удаляли, а неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 50% EtOAc в CH₂Cl₂/гексане (1:1)), получая требуемый продукт в виде оранжевого твердого вещества (254 мг; 21%).

Стадия 6. Синтезировали продукт таким же образом, как в примере 1, стадия 6: беловатое твердое вещество (34 мг, 30%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,36 (s, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₁₇H₁₇N₈O: теор. 381,1, факт. 381,2.

Пример 66. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-пиримидиниламин

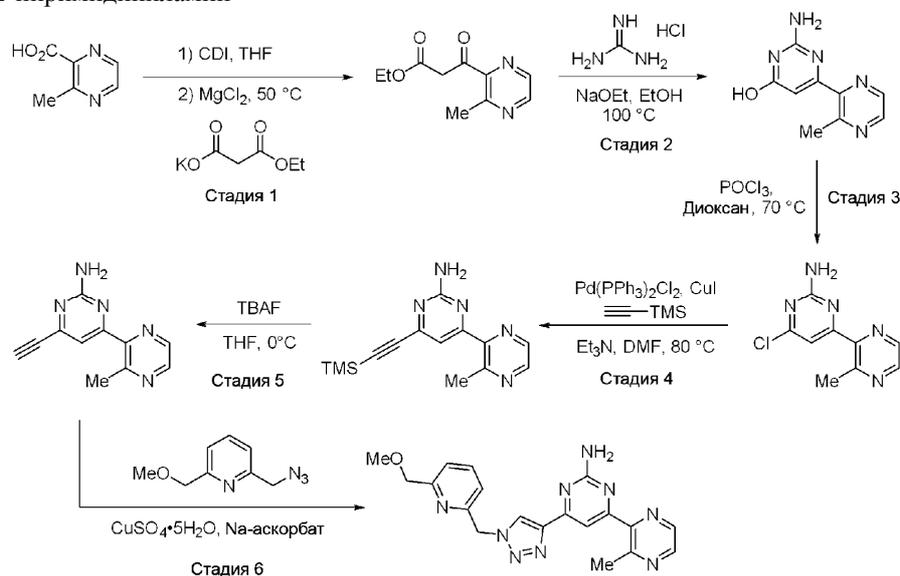


Данное соединение синтезировали аналогично вышеприведенному примеру 65.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,07 (t, J=0,9 Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₁₈H₁₈N₈O: теор. 395,1, факт. 395,2.

Пример 67. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-пиримидиниламин



Стадии 1-4. Производное TMS-алкина синтезировали таким же образом, как в примере 65: коричневое твердое вещество (193 мг; 1,3% за 4 стадии).

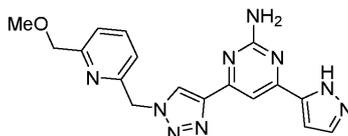
Стадия 5. В раствор производного TMS-алкина (193 мг, 0,682 ммоль) в THF (3,4 мл) при 0°C по каплям добавляли TBAF (3,4 мл, 0,750 ммоль, 1 М в THF). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Смесь упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в CH₂Cl₂), получая требуемый продукт в виде коричневого твердого вещества (93 мг; 65%).

Стадия 6. Синтезировали продукт таким же образом, как в примере 1, стадия 6: беловатое твердое вещество (7 мг, 6%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,70-8,62 (m, 2H), 7,93-7,83 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₁₉H₂₀N₉O: теор. 390,2, факт. 390,2.

Пример 68. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(2H-пиразол-3-ил)-2-пиримидиниламин

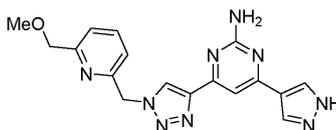


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 92 мг бледно-желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,82 (t, J=2,1 Гц, 1H), 6,68 (bs, 2H), 5,80 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₁₇H₁₇N₉O: теор. 364,2, факт. 364,3.

Пример 69. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(1Н-пиразол-4-ил)-2-пиримидиниламин

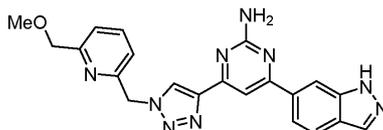


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 2,4 мг желто-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (dd, $J=7,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_9\text{O}$: теор. 364,2, факт. 364,2.

Пример 70. 6-(1Н-Индазол-6-ил)-4-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

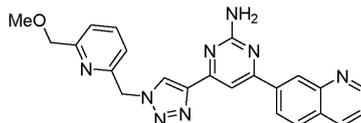


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01-7,85 (m, 3H), 7,43 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,33 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{O}$: теор. 414,2, факт. 414,3.

Пример 71. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(7-хинолил)-2-пиримидиниламин

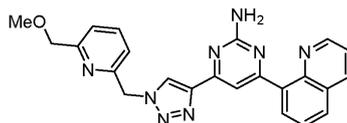


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 61 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,99 (dd, $J=4,3, 1,9$ Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,73 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 8,13 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,94-7,80 (m, 2H), 7,66-7,54 (m, 1H), 7,40 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,52-4,41 (m, 2H), 3,36 (d, $J=1,3$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{O}$: теор. 425,2, факт. 425,3.

Пример 72. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(8-хинолил)-2-пиримидиниламин

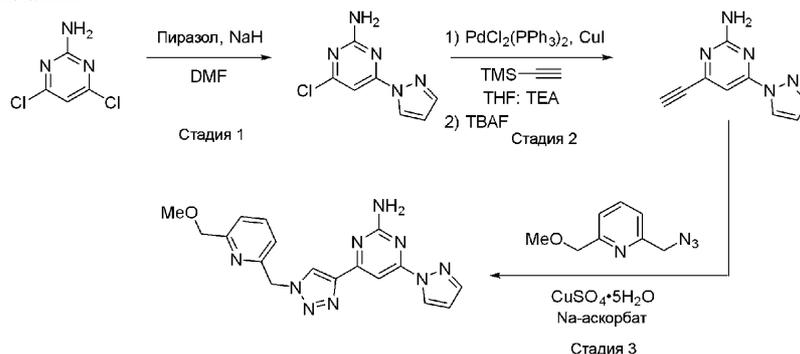


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина, получая 31 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,98 (dt, $J=4,2, 1,5$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,49 (dd, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 8,21-8,09 (m, 2H), 7,93 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,75 (ddd, $J=8,2, 7,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,62 (ddd, $J=8,3, 4,2, 1,1$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,36 (d, $J=1,1$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}$: теор. 425,2, факт. 425,3.

Пример 73. 4-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(1Н-пиразол-1-ил)-2-пиримидиниламин



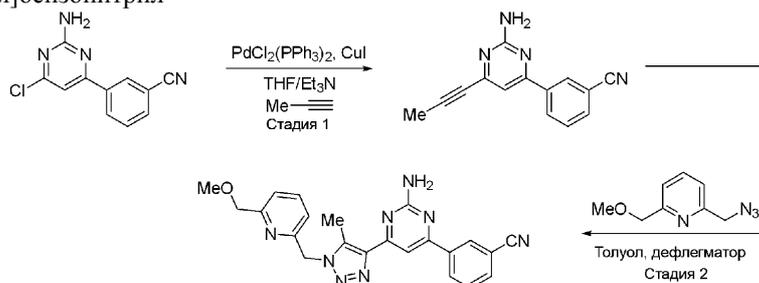
Стадия 1. Суспендировали NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 840 мг, 21 ммоль, 1,05 экв.) в DMF (80 мл) и охлаждали суспензию на бане со льдом и водой. Добавляли пиразол (1,43 г, 21 ммоль, 1,05 экв.). Через 45 мин добавляли твердый дихлорпиримидин (3,26 г, 20 ммоль, 1 экв.) и убирали ледяную баню. Через 2 ч добавляли воду и фильтровали реакционную смесь, получая указанное соединение в виде 2,99 г бледно-желтого твердого вещества.

Стадии 2 и 3. Аналогично примеру 1, получали 30 мг желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,52 (dd, J=2,7, 0,7 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=1,7, 0,7 Гц, 1H), 7,85 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,62 (dd, J=2,7, 1,6 Гц, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₁₇H₁₇N₉O: теор. 364,2, факт. 364,2.

Пример 74. м-[2-Амино-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил



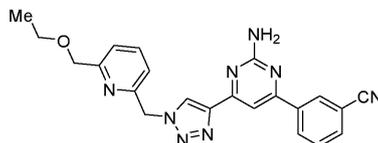
Стадия 1. Получали алкин таким же образом, как на стадии 2 из примера 1, используя пропин в качестве реагента для получения продукта.

Стадия 2. Смесь производного азида (18 мг, 0,1 ммоль) и алкина (23 мг, 0,1 ммоль) в толуоле (1 мл) нагревали до 120°C в запаянной пробирке в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали досуха и очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 70:30 до 0:100), получая требуемый продукт (4 мг, 10%) вместе с его региоизомером (2 мг, 5%).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,47 (ddd, J=1,7, 1,7, 0,6 Гц, 1H), 8,32 (ddd, J=8,0, 1,9, 1,2 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (ddd, J=7,7, 1,7, 1,2 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,60 (ddd, J=7,8, 7,8, 0,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₂H₂₀N₈O: теор. 413,2, факт. 413,3.

Пример 75. м-[2-Амино-6-(1-{[6-(этоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

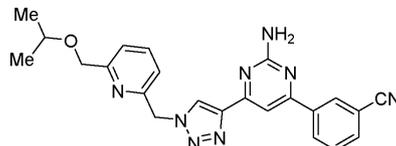


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,06 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,79 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,54 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,0 Гц, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₂H₂₁N₈O: теор. 413,2, факт. 413,3.

Пример 76. м-[2-Амино-6-(1-{[6-(изопропоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

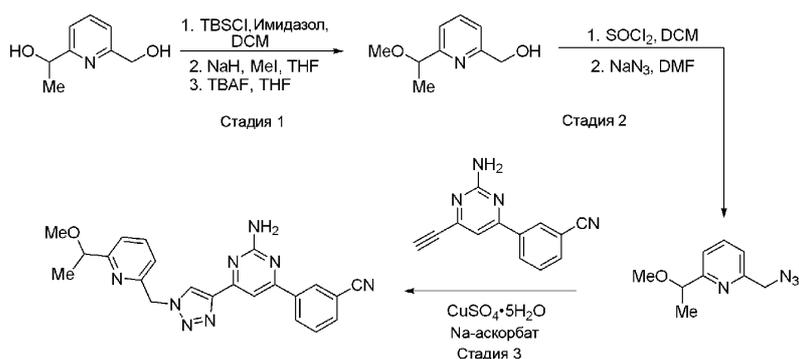


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,97 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,74-3,62 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,1 Гц, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₃N₈O: теор. 427,2, факт. 427,3.

Пример 77. м-[2-Амино-6-(1-{[6-(1-метоксиэтил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил



Стадия 1. Растворили диол (700 мг, 4,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл). Добавляли имидазол (640 мг, 9,4 ммоль) и TBSCl (754 мг, 5 ммоль) и перемешивали смесь до полного превращения исходного диола. Неочищенную смесь наносили прямо на колонку с силикагелем (Hex/EtOAc 95:5), получая монозащищенный спирт (794 мг, 65%).

Блокированный TBS спирт из предыдущей стадии (794 мг, 3 ммоль) растворяли в THF (6 мл), добавляли NaH (60% в минеральном масле, 144 мг, 3,6 ммоль), перемешивали в течение 10 мин и добавляли метилиодид (374 мкл, 6 ммоль). После полной конверсии исходного спирта смесь гасили насыщенным NH₄Cl и после обычной обработки очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc 95:5), получая требуемый эфир (800 мг, 96%).

Полученное выше TBS-производное (800 мг, 2,8 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и охлаждали раствор до 0°C, после чего по каплям добавляли TBAF (1 М в THF, 3 мл). После этого реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl и после обычной обработки очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc от 90:10 до 60:40), получая требуемый первичный спирт (475 мг, колич.).

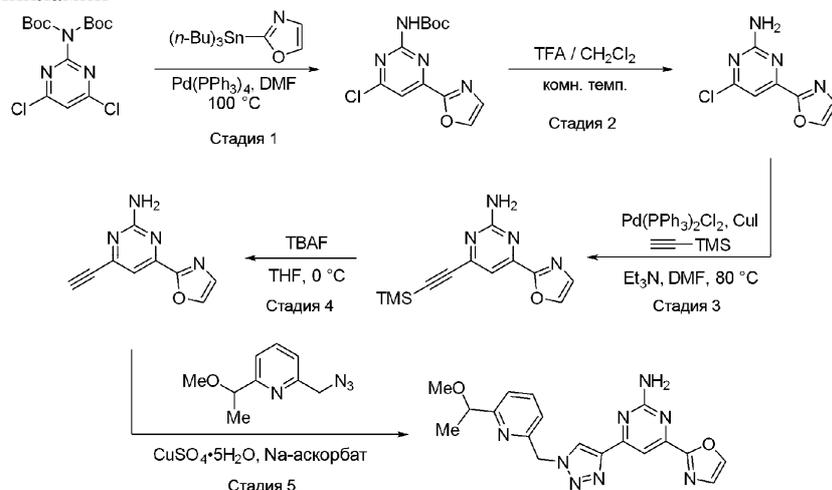
Стадия 2. Полученный на стадии 1 спирт (475 мг, 2,8 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (3 мл) и добавляли SOCl₂ (397 мкл, 2 экв., 5,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали до полного превращения исходного спирта, после чего смесь упаривали досуха. Полученный остаток использовали без дальнейшей очистки. Неочищенный материал растворяли в DMF (5 мл) и добавляли азид натрия (273 ммоль, 4,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 8 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой упаривали досуха, а остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc 90:10), получая требуемый азид (200 мг, 37% за 2 стадии).

Стадия 3. Синтезировали указанное соединение таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя производное азиды и *m*-(2-амино-6-этинил-4-пиримидинил)бензонитрил (из примера 4).

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,46 (s, 1H), 8,39-8,24 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,82-7,66 (m, 2H), 7,61 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,49-4,36 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,47 (d, J=6,9 Гц, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₂H₂₀N₈O: теор. 413,2, факт. 413,3.

Пример 78. 4-(1-{[6-(1-Метоксиэтил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2-пиримидинамин



Стадии 1 и 2. Смесь производного пиримидина (3,64 г, 10,0 ммоль), 2-(три-*n*-бутилстаннил)оксазола (2,10 мл, 10,0 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,16 г, 1,00 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (200 мл). Органические вещества промывали насыщенным раствором NaCl (4×200 мл) и сушили над

MgSO₄. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 30% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт. Туда же добавляли TFA (1 мл) и CH₂Cl₂ (5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃, разбавляли этилацетатом и сушили над Na₂SO₄, получая требуемый продукт в виде желтого твердого вещества (322 мг, 8%).

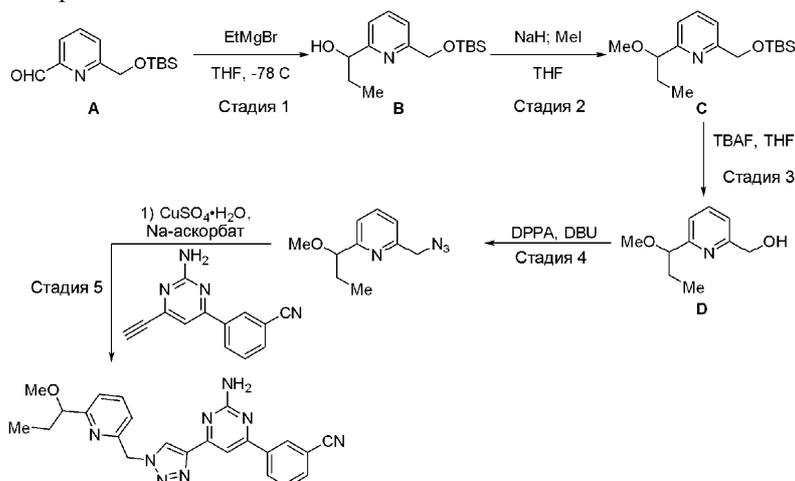
Стадии 3 и 4. Синтезировали конечный алкин таким же образом, как в примере 65: коричневое твердое вещество (63 мг, 21% за 2 стадии).

Стадия 5. Синтезировали продукт таким же образом, как в примере 1, стадия 6: желтое твердое вещество (13 мг, 10%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,87 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,35 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,6 Гц, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₁₈H₁₉N₈O: теор. 379,2, факт. 379,3.

Пример 79. м-[2-Амино-6-(1-{[6-(1-метоксипропил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил



Стадия 1. Раствор альдегида А (1,0 г, 4 ммоль) в THF (20 мл) охлаждали на бане с сухим льдом/ацетоном. Добавляли EtMgBr (3М в THF, 2 мл, 6 ммоль, 1,5 экв.) по стенке колбы. Через 1,5 ч реакционную смесь гасили NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой упаривали на целите и очищали методом флэш-хроматографии на SiO₂, получая спирт В (537 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. В раствор спирта В (537 мг, 1,9 ммоль) в THF (8 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 99 мг, 2,5 ммоль, 1,3 экв.). Через 30 мин добавляли MeI (0,18 мл, 2,9 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и гасили H₂O, экстрагировали МТВЕ, сушили и упаривали, получая эфир С (559 мг) в виде желтого масла.

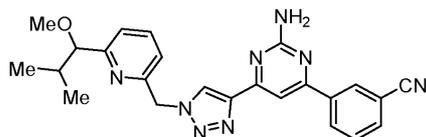
Стадия 3. В раствор эфира С (1,9 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TBAF (1 М в THF, 2 мл). Через 1,5 ч реакционную смесь упаривали, а неочищенный остаток очищали методом флэш-хроматографии на SiO₂, получая спирт D (299 мг) в виде бесцветного масла.

Стадии 4 и 5. Синтезировали указанное соединение по методике из примера 1, получая 81 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (dd, J=5,4, 1,9 Гц, 1H), 8,58 (q, J=3,1, 1,7 Гц, 1H), 8,54-8,40 (m, 1H), 8,06-7,94 (m, 1H), 7,91-7,69 (m, 3H), 7,35 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,17 (t, J=6,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,84 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,13 (t, J=6,3 Гц, 1H), 3,19 (dd, J=5,4, 1,8 Гц, 3H), 1,75-1,62 (m, 2H), 0,86-0,70 (m, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₂N₈O: теор. 427,2, факт. 427,3.

Пример 80. м-[2-Амино-6-(1-{[6-(1-метокси-2-метилпропил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил



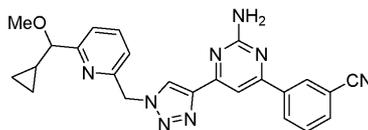
Данное соединение получали аналогично примеру 79, получая 86 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (t, J=2,0 Гц, 1H), 8,47 (dd, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,74 (td, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,83 (d, J=1,7 Гц, 2H), 3,92 (dd, J=6,2, 2,0 Гц, 1H), 3,20-3,14 (m, 3H), 1,95 (dt,

$J=12,2, 7,3$ Гц, 1H), 0,80 (dd, $J=6,8, 2,0$ Гц, 3H), 0,71 (dd, $J=6,8, 2,0$ Гц, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{24}H_{24}N_8O$: теор. 441,2, факт. 441,5.

Пример 81. м-[2-Амино-6-(1-{[6-(циклопропилметоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

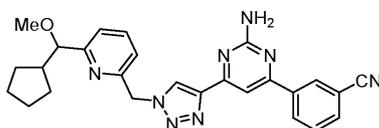


Данное соединение получали аналогично примеру 79, получая 87 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,73-8,69 (m, 1H), 8,58 (q, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,38 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,84 (d, $J=3,0$ Гц, 2H), 3,67 (dd, $J=7,9, 3,1$ Гц, 1H), 3,22-3,15 (m, 3H), 1,11-1,02 (m, 1H), 0,55-0,36 (m, 2H), 0,25 (ddd, $J=37,8, 9,0, 4,6$ Гц, 2H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{24}H_{22}N_8O$: теор. 439,2, факт. 439,3.

Пример 82. м-[2-Амино-6-(1-{[6-(циклопентилметоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

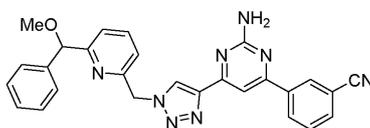


Данное соединение получали аналогично примеру 79, получая 81 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,71 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,61-8,58 (m, 1H), 8,51-8,42 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,74 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,16 (q, $J=7,9$ Гц, 1H), 1,60 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 1,52-1,09 (m, 7H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{26}H_{26}N_8O$: теор. 467,2, факт. 467,3.

Пример 83. м-[2-Амино-6-(1-{[6-(метоксифенилметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

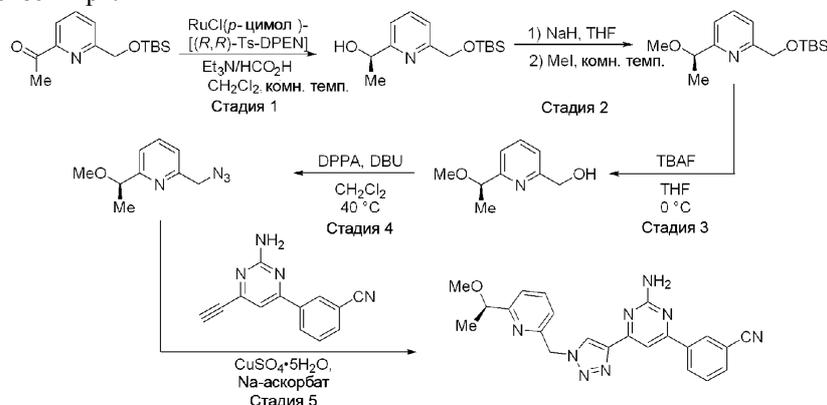


Данное соединение получали аналогично примеру 79, получая 90 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,72-8,65 (m, 1H), 8,60 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 8,00 (ddd, $J=7,8, 2,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,75 (td, $J=7,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J=7,2, 1,8$ Гц, 2H), 7,26 (tt, $J=7,4, 1,4$ Гц, 2H), 7,23-7,12 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 5,85-5,76 (m, 2H), 5,32 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 3,33-3,31 (m, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{22}N_8O$: теор. 475,2, факт. 475,3.

Пример 84. м-[6-[1-(1-{[6-(R)-1-Метоксиэтил]-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-амино-4-пиримидинил]бензонитрил



Стадия 1. В триэтиламин (13,6 мл) при 0°C по каплям добавляли муравьиную кислоту (8,0 мл). Смесь дегазировали, а затем добавляли кетон (2,68 г, 10,0 ммоль), RuCl(p-цимол)-[(R,R)-Ts-DPEN] (129 мг, 0,200 ммоль) и CH_2Cl_2 (2,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч, гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, разбавляли EtOAc (200 мл), промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на си-

ликагеле (от 0 до 5% MeOH в CH₂Cl₂), получая требуемый продукт в виде коричневого масла (896 мг; 33%).

Стадия 2. В раствор продукта стадии 2 (1,14 г, 4,26 ммоль) в THF (21 мл) при 0°C добавляли NaN (204 мг, 5,11 ммоль, 60% в масле) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метилйодид (265 мкл, 4,26 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и упаривали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 30% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (803 мг; 67%).

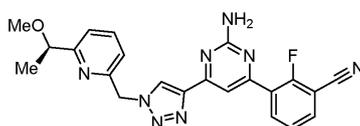
Стадии 3, 4. Синтезировали азид таким же образом, как в примере 79, получая продукт в виде бесцветного масла (373 мг, 68% за 2 стадии).

Стадия 5. Синтезировали продукт таким же образом, как в примере 1, стадия 6: беловатое твердое вещество (97 мг, 79%). Соединение синтезировали таким же образом, как в примере 1, стадия 6.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,62-8,56 (m, 1H), 8,52-8,43 (m, 1H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,75 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,18 (d, J=6,7 Гц, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,34 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,5 Гц, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₂H₂₁N₈O: теор. 413,2, факт. 413,3.

Пример 85. 3-{6-[1-({6-[(R)-1-Метоксиэтил]-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-амино-4-пиримидинил}-2-фторбензонитрил

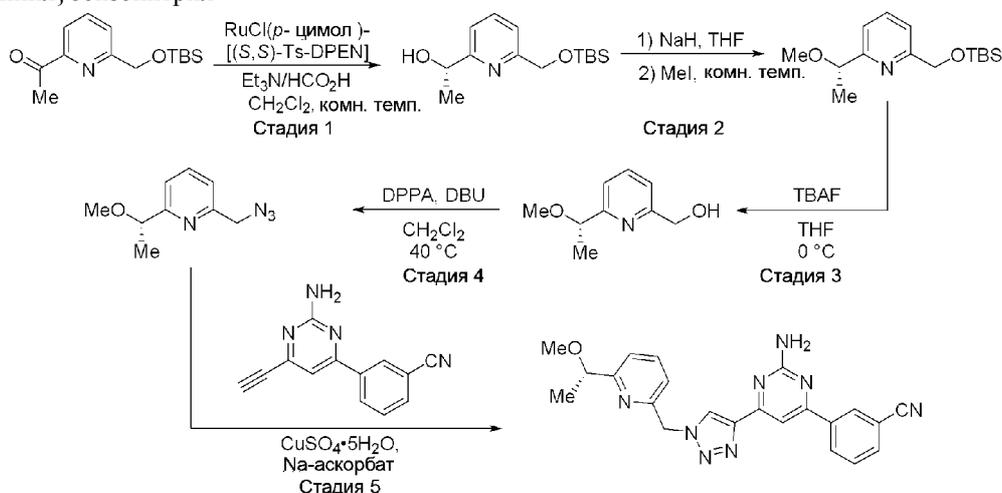


Соединение синтезировали таким же образом, как в примере 84, из соответствующего алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,35-8,26 (m, 1H), 8,14-8,05 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,39 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,18 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,39-4,30 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,6 Гц, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₂H₂₀FN₈O: теор. 431,2, факт. 431,3.

Пример 86. м-{6-[1-({6-[(S)-1-Метоксиэтил]-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-амино-4-пиримидинил}бензонитрил



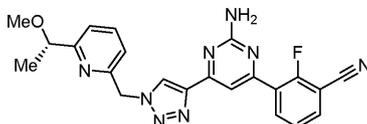
Синтез. Синтезировали азид таким же образом, как в примере 84, только в качестве катализатора на стадии 2 использовали RuCl(p-цимол)-[(S,S)-Ts-DPEN].

Стадия 6. Синтезировали продукт таким же образом, как в примере 1, стадия 6: беловатое твердое вещество (96 мг, 78%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,63-8,57 (m, 1H), 8,53-8,44 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,39 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,5 Гц, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₂H₂₁N₈O: теор. 413,2, факт. 413,3.

Пример 87. 3-{6-[1-({6-[(S)-1-Метоксиэтил]-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-амино-4-пиримидинил}-2-фторбензонитрил



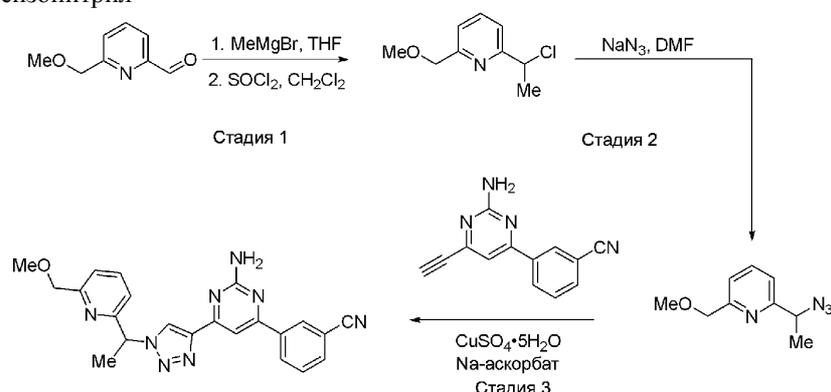
Соединение синтезировали таким же образом, как в примере 86, из соответствующего алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,31 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 7,87 (t,

$J=7,8$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,58 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,35 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,32 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{20}FN_8O$: теор. 431,2, факт. 431,2.

Пример 88. м-[2-Амино-6-(1-{1-[6-(метоксиметил)-2-пиридил]этил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил



Стадия 1. Раствор альдегида (756 мг, 5,0 ммоль) в THF (10 мл) охлаждали до -78°C . По каплям добавляли MeMgBr (3н. в Et_2O , 2 мл, 1,2 экв.). Полученную смесь медленно доводили до 0°C в течение 2 ч, а затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl . После обычной обработки ($\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$) органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (Гекс/ EtOAc от 90:10 до 60:40), получая соответствующий спирт (635 мг, 76%).

Полученный на стадии 1 спирт (600 мг, 3,6 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (4 мл) и добавляли SOCl_2 (525 мкл, 2 экв., 7,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали до полной конверсии исходного спирта, после чего смесь упаривали досуха. Полученный остаток использовали без дальнейшей очистки.

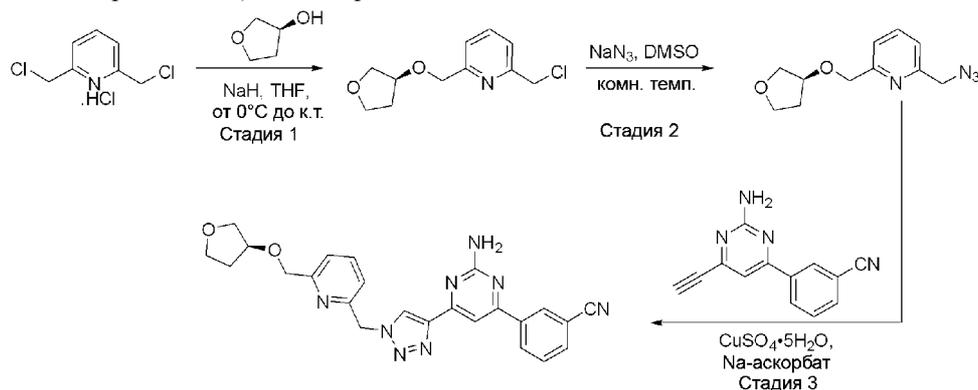
Стадия 2. Полученный на стадии 1 неочищенный материал растворяли в DMF (7 мл) и добавляли азид натрия (325 мг, 5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный материал разделяли между водой и дихлорметаном. Органический слой упаривали досуха, а остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (Гекс/ EtOAc 90:10), получая требуемый азид (580 мг, 84% за 2 стадии).

Стадия 3. Синтезировали указанное соединение таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя азидное производное и м-(2-амино-6-этил-4-пиримидинил)бензонитрил (из примера 4).

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,47-8,43 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (ddd, $J=8,0, 1,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (ddd, $J=7,7, 1,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,03 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{20}N_8O$: теор. 413,2, факт. 413,3.

Пример 89. м-{6-{1-[6-{{(S)-Тетрагидрофуран-3-илокси}метил}-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-амино-4-пиримидинил]бензонитрил



Стадия 1. В раствор 3-(S)-гидрохситетрагидрофурана (440 мг, 5 ммоль) в безводном THF (20 мл) с перемешиванием при 0°C добавляли NaH (60%, 400 мг, 10 ммоль) в виде 5 порций. Перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Получали суспензию серого цвета и в эту реакционную смесь добавляли 2,6-бис-(хлорметил)пиридин гидрохлорид (1,06 г, 5 ммоль) в виде одной порции при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Охлаждали до 0°C , гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , разбавляли МТВЕ (10 мл), разделяли слои, водный слой экстрагировали МТВЕ, а органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали на ротационном испарителе. Маслянистый остаток растворяли в дихлорметане и очищали на флэш-колонке (ISCO, колонка на 40 г, 5-60% этилацетат в гексане), получая чистое соединение в виде бесцветной жидкости

(480 мг, 42%).

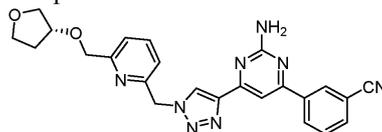
Стадия 2. Полученный выше продукт (480 мг, 2,1 ммоль) растворяли в безводном DMSO (2 мл), добавляли NaN_3 (164 мг, 2,53 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. LCMS показала завершение реакции, и её разбавляли водой (15 мл), экстрагировали МТВЕ (3×15 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали на ротаторном испарителе. Маслянистый остаток высушивали при сильном вакууме, получая продукт (455 мг, 92%).

Стадия 3. Получали указанное соединение аналогично примеру 1, стадия 6, из полученного выше азида и соответствующего алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,60 (t, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,48 (ddd, $J=8,0, 1,9, 1,2$ Гц, 1H), 8,01 (dt, $J=7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,87 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,75 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=7,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,52 (d, $J=1,8$ Гц, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 455,2, факт. 455,3.

Пример 90. м-(6-{1-[(6-{[(R)-Тетрагидрофуран-3-илокси]метил}-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-амино-4-пиримидинил)бензонитрил

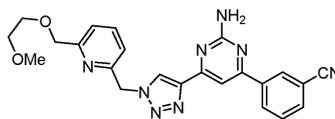


Данное соединение получали аналогично примеру 89 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,60 (dt, $J=1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,48 (ddd, $J=8,0, 1,9, 1,2$ Гц, 1H), 8,01 (dt, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,87 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,76 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=7,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,04 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,53 (d, $J=1,8$ Гц, 2H), 4,31-4,19 (m, 1H), 3,83-3,58 (m, 4H), 1,97-1,92 (m, 2H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 455,2, факт. 455,3.

Пример 91. м-{2-Амино-6-[1-(6-{(2-метоксиэтокси)метил}-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил}бензонитрил

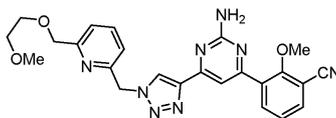


Данное соединение получали аналогично примеру 89 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (td, $J=1,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,47 (ddd, $J=8,0, 1,8, 1,2$ Гц, 1H), 8,00 (ddd, $J=7,7, 1,7, 1,1$ Гц, 1H), 7,87 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 443,2, факт. 443,3.

Пример 92. 3-{2-Амино-6-[1-(6-{(2-метоксиэтокси)метил}-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил}-2-анизонитрил

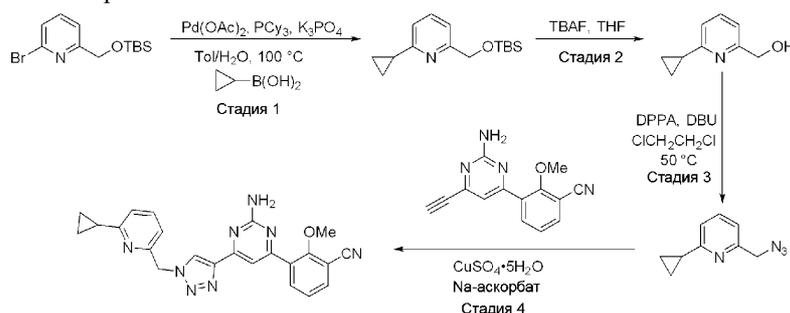


Данное соединение получали аналогично примеру 89 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (s, 1H), 8,01 (dd, $J=7,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78-7,62 (m, 2H), 7,48 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,12 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,94 (m, 3H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,41 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 473,2, факт. 473,3.

Пример 93. 3-(2-Амино-6-{1-[(6-циклопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)-2-анизонитрил



Стадия 1. В смесь производного 2-бромпиридина (14 г, 46,4 ммоль), циклопропил-бороновой кислоты (8 г, 93 ммоль), K_3PO_4 (34,5 г, 162,4 ммоль) и PCu_3 (1,3 г, 4,64 ммоль) в 210 мл толуола/ H_2O 20:1 добавляли $Pd(OAc)_2$ (516 мг, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Добавляли насыщенный NH_4Cl (50 мл) для гашения реакции и экстрагировали водный слой $EtOAc$ (2×70 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , упаривали и переносили на следующую стадию без дальнейшей очистки.

Стадия 2. Неочищенный TBS-эфир из предыдущей стадии растворяли в 100 мл THF и по каплям добавляли 46,4 мл 1 М TBAF в THF. Через 15 мин добавляли 50 мл насыщенного NH_4Cl для гашения реакции и экстрагировали водный слой $EtOAc$ (2×70 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле, получая требуемый спирт (6,3 г, 91% за 2 стадии).

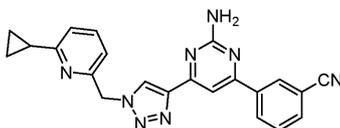
Стадия 3. Синтезировали азид таким же образом, как на стадии 5 в примере 1: бесцветное масло (6,2 г, 85%).

Стадия 4. Синтезировали указанное соединение таким же образом, как на стадии 6 в примере 1.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,62 (s, 1H), 8,04 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=7,7, 7,7$ Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (dd, $J=7,5, 7,5$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,82-0,78 (m, 2H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{10}N_8O$: теор. 425,2, факт. 425,3.

Пример 94. м-(2-Амино-6-{1-[(6-циклопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)бензонитрил

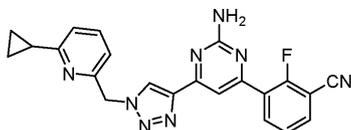


Данное соединение получали аналогично примеру 93 из соответствующего азиды и алкина.

1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,49-8,39 (m, 1H), 8,35-8,23 (m, 2H), 7,93-7,81 (m, 1H), 7,80-7,68 (m, 1H), 7,63-7,45 (m, 2H), 7,14-7,03 (m, 1H), 7,02-6,89 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,05-0,92 (m, 4H).

LC-MS: время удержания 3,15 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{19}N_8$: теор. 395,2, факт. 395,3.

Пример 95. 3-(2-Амино-6-{1-[(6-циклопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)-2-фторбензонитрил

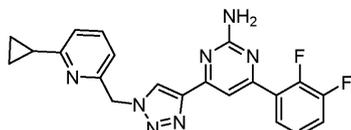


Данное соединение получали аналогично примеру 93 из соответствующего азиды и алкина.

1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,38-8,18 (m, 2H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,76-7,64 (m, 1H), 7,57-7,46 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,14-7,04 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,07-0,89 (m, 4H).

LC-MS: время удержания 3,15 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{18}FN_8$: теор. 413,2, факт. 413,3.

Пример 96. 4-{1-[(6-Циклопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-6-(2,3-дифторфенил)-2-пиримидиниламин

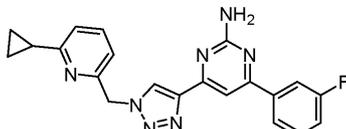


Данное соединение получали аналогично примеру 93 из соответствующего азиды и алкина.

1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,52 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,32-7,13 (m, 2H), 7,09 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,19 (brs, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,05-0,94 (m, 4H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{21}H_{17}F_2N_7$: теор. 406,2, факт. 406,3.

Пример 97. 4-{1-[(6-Циклопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-6-(4-фторфенил)-2-пиримидиниламин

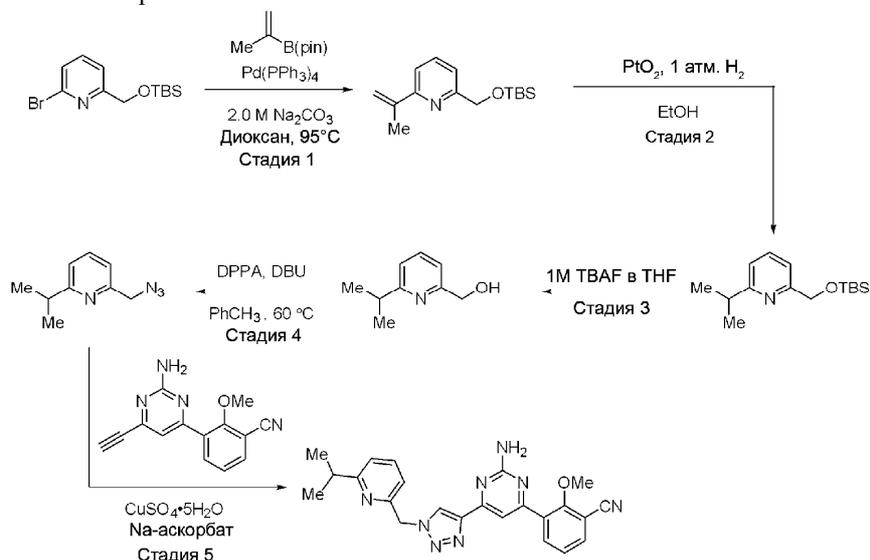


Данное соединение получали аналогично примеру 93 из соответствующего азиды и алкина.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) 8,60 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=12$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (t, $J=8$ Гц, 1H), 7,52 (q, $J=8$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J=8$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 0,98-0,91 (m, 4H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_7$: теор. 388,4, факт. 388,3.

Пример 98. 3-(2-Амино-6-{1-[(6-изопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)-2-анизонитрил



Стадия 1. Раствор 2-бром-6-({диметил(2-метил-2-пропанил)силил}окси)метил)пиридина (2,8 г, 9,2 ммоль, 1,0 экв.) и пинакольного эфира изопропенилбороновой кислоты (2,3 г, 13,9 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (37 мл, 0,25 М) и 2,0 М водном Na_2CO_3 (14 мл, 3,0 экв.) продували N_2 в течение 10 мин. После этого добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (717 мг, 0,46 ммоль, 0,05 экв.) и нагревали реакционную смесь до 95°C в течение 18 ч. После этого реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл), переносили в делительную воронку и промывали H_2O (100 мл). Органическую фазу собирали, а водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 и упаривали в вакууме. Полученное масло очищали методом колоночной хроматографии (EtOAc :гексан от 0:1 до 1:9), получая указанное соединение (2,2 г, выход 90%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2. Раствор изопропенилпиридина из стадии 1 (2,2 г, 8,4 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (20 мл, 0,5 М) с уксусной кислотой (0,1 мл) продували N_2 в течение 5 мин, а затем добавляли PtO_2 (117 мг, 0,52 ммоль, 0,05 экв.). Суспензию продували H_2 из баллона в течение 10 мин, а затем перемешивали реакционную смесь в атмосфере H_2 (баллон) в течение 20 ч. После этого реакционную смесь фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали метанолом (2×10 мл), а фильтрат упаривали в вакууме. Полученное масло использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3. Промежуточный продукт из предыдущей стадии вносили в 1,0 М ТВАФ в THF (20 мл, 2,0 экв.) и перемешивался раствор при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем реакционную смесь наносили прямо на SiO_2 и очищали методом колоночной хроматографии (MeOH : CH_2Cl_2 от 0:1 до 1:9), получая (6-изопропил-2-пиридил)метанол (1,1 г, выход 87%) в виде бесцветного масла.

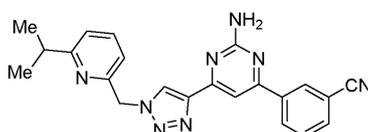
Стадия 4. В раствор (6-изопропил-2-пиридил)метанола (1,1 г, 7,0 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (14 мл, 0,5 М) добавляли дифенилфосфорилизид (1,8 мл, 8,4 ммоль, 1,2 экв.), а затем 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,3 мл, 8,4 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь наносили прямо на SiO_2 и очищали методом колоночной хроматографии (EtOAc :гексан от 0:1 до 1:19), получая 2-(азидометил)-6-изопропилпиридин (890 мг, выход 72%) в виде бесцветного масла.

Стадия 5. Синтезировали указанное соединение таким же образом, как на стадии 6 из примера 1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,05 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (dd, $J=7,7, 7,7$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,03-2,96 (m, 1H), 1,19 (d, $J=6,9$ Гц, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}$: теор. 427,2, факт. 427,3.

Пример 99. м-(2-Амино-6-{1-[(6-изопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)бензонитрил

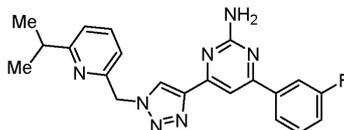


Данное соединение получали аналогично примеру 98 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,94-7,86 (m, перекрываются, 3H), 7,74 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,10 (sept, 7,0 Гц, 1H), 1,29 (d, $J=7,0$ Гц, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8$: теор. 397,2, факт. 397,3.

Пример 100. 6-(*m*-Фторфенил)-4-{1-[(6-изопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-пиримидиниламин

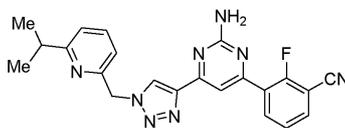


Данное соединение получали аналогично примеру 98 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) 8,65 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,73-7,78 (m, 3H), 7,53 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=4$ Гц, 1H), 7,20 (dt, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,1 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,04-3,07 (m, 1H), 1,28 (d, $J=4$ Гц, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_7$: теор. 390,4, факт. 390,3.

Пример 101. 3-(2-Амино-6-{1-[(6-изопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)-2-фторбензонитрил

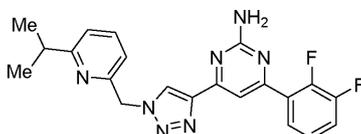


Данное соединение получали аналогично примеру 98 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,59 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,45-8,36 (m, 1H), 7,98 (dddd, $J=7,7, 6,0, 1,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,85 (dd, $J=2,7, 0,8$ Гц, 1H), 7,74 (td, $J=7,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,58 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=7,6, 0,9$ Гц, 1H), 6,30 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,03 (hept, $J=6,8$ Гц, 1H), 1,24 (dd, $J=6,9, 0,8$ Гц, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_8$: теор. 415,2, факт. 415,3.

Пример 102. 6-(2,3-Дифторфенил)-4-{1-[(6-изопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-пиримидиниламин

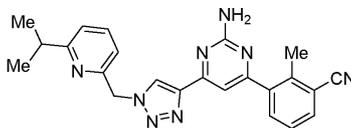


Данное соединение получали аналогично примеру 98 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 7,89-7,87 (s, 2H), 7,79 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,51 (q, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,29 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,07 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,25 (dd, $J=6,9, 1,2$ Гц, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_7$: теор. 408,2, факт. 408,3.

Пример 103. 6-(2-Амино-6-{1-[(6-изопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)-2-толуонитрил

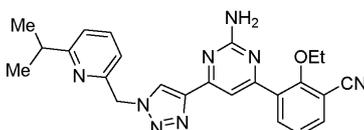


Данное соединение получали аналогично примеру 98 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,58 (s, 1H), 7,86-7,70 (m, 3H), 7,53 (td, $J=7,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,04 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,25 (dd, $J=6,9, 0,9$ Гц, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8$: теор. 411,2, факт. 411,3.

Пример 104. 3-(2-Амино-6-{1-[(6-изопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)-2-этоксibenзонитрил



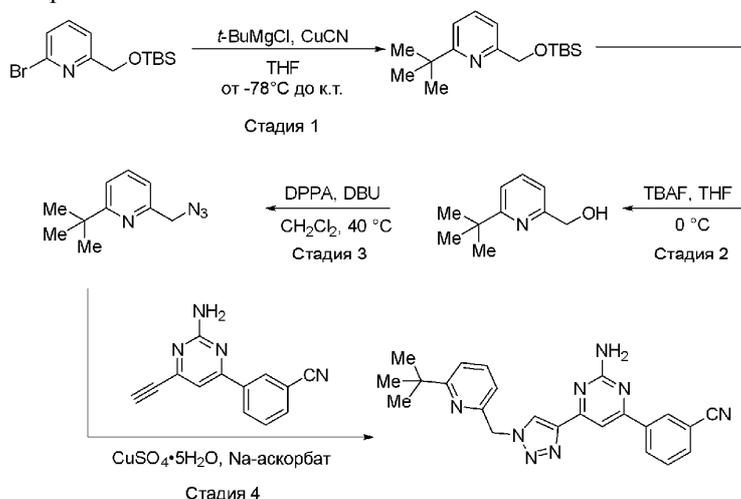
Данное соединение получали аналогично примеру 98 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,72 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 8,05 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,89 (dd, $J=7,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,47 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,22 (d,

$J=7,9$ Гц, 1H), 5,84 (d, $J=1,7$ Гц, 3H), 4,16 (q, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,05 (p, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,38 (td, $J=7,0$, 1,8 Гц, 4H), 1,25 (dd, $J=6,9$, 1,9 Гц, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{24}H_{24}N_8O$: теор. 441,2, факт. 441,3.

Пример 105. м-[2-Амино-6-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил



Стадия 1. В суспензию CuCN (2,24 г, 25,0 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C добавляли t-Bu MgCl (50,0 мл, 50,0 ммоль, 1 M в THF). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. По каплям добавляли производное бромпиридина (1,51 г, 5,00 ммоль) и перемешивали смесь при -78°C в течение 2 ч. Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 14 ч и добавляли NH_3 (50 мл, 25% в воде), а затем 50 мл этилацетата. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и фильтровали для удаления твердых частиц. Органическую фазу сушили насыщенным раствором NaCl и MgSO_4 и пропускали через слой силикагеля, элюируя этилацетатом. Органическую фазу упаривали, получая требуемый продукт в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

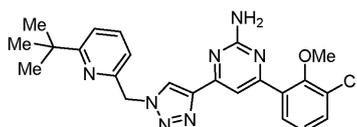
Стадии 2, 3. Синтезировали азид таким же образом, как в примере 79: бесцветное масло (253 мг, 27% за 3 стадии).

Стадия 4. Синтезировали продукт таким же образом, как в примере 1, стадия 6: желтое твердое вещество (86 мг, 70%).

^1H ЯМР-(400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84-7,73 (m, 2H), 7,53-7,33 (m, 1H), 7,14 (dd, $J=7,7$, 0,9 Гц, 1H), 5,88 (s, 2H), 1,25 (s, 9H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{23}N_8$: теор. 411,2, факт. 411,3.

Пример 106. 6-(3-Хлор-2-метоксифенил)-4-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

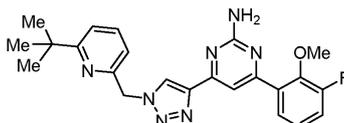


Данное соединение получали аналогично примеру 105 из соответствующего азиды и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=7,8$, 1,9 Гц, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,01 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,34 (s, 9H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{24}ClN_7O$: теор. 450,2, факт. 450,3.

Пример 107. 6-(3-Фтор-2-метоксифенил)-4-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

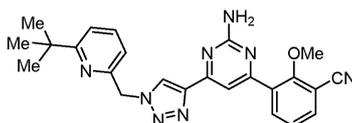


Данное соединение получали аналогично примеру 105 из соответствующего азиды и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,07 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{25}FN_7O$: теор. 434,2, факт. 434,4.

Пример 108. 3-[2-Амино-6-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]-2-анизонитрил

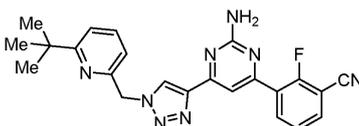


Данное соединение получали аналогично примеру 105 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,07 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,77 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}$: теор. 441,2, факт. 441,3.

Пример 109. 3-[2-Амино-6-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]-2-фторбензонитрил

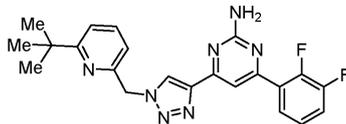


Данное соединение получали аналогично примеру 105 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,31 (td, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 7,77 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,58 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,84 (s, 2H), 1,25 (s, 9H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_8$: теор. 429,2, факт. 429,3.

Пример 110. 6-(2,3-Дифторфенил)-4-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

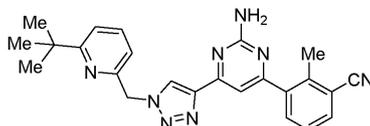


Данное соединение получали аналогично примеру 105 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,60 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28-7,13 (m, 2H), 7,02 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,17 (brs, 2H), 1,35 (s, 9H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7$: теор. 422,2, факт. 422,3.

Пример 111. 6-[2-Амино-6-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]-2-голуонитрил

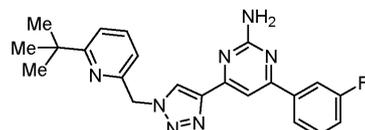


Данное соединение получали аналогично примеру 105 из соответствующего азида и алкина, получая 73 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 7,90 (dt, $J=7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,75 (td, $J=7,8, 1,2$ Гц, 2H), 7,52 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,46-7,33 (m, 1H), 7,28 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 2,55 (d, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,26 (d, $J=1,3$ Гц, 9H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8$: теор. 425,2, факт. 425,4.

Пример 112. 6-(m-Фторфенил)-4-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламин

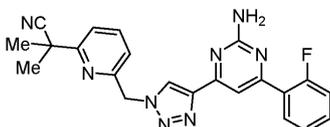


Данное соединение получали аналогично примеру 105 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (t, $J=8$ Гц, 1H), 7,47 (q, $J=8$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,20 (dt, $J=8, 4$ Гц, 1H), 7,1 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 1,28 (s, 9H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_7$: теор. 404,4, факт. 404,4.

Пример 113. 2-[6-(4-[2-Амино-6-(o-фторфенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]метил)-2-пиридил]-2-метилпропионитрил

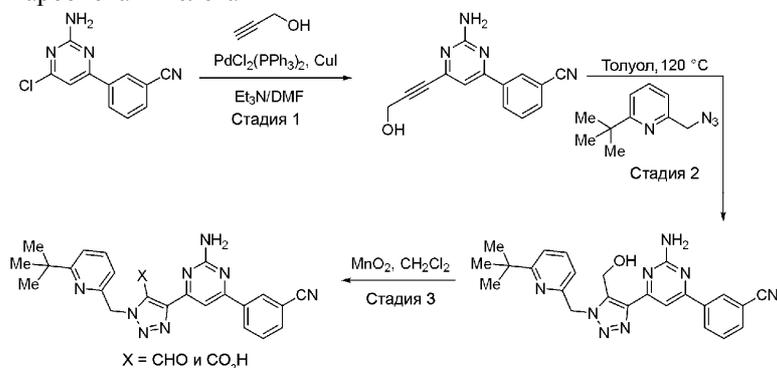


Данное соединение получали аналогично примеру 1 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,34 (s, 1H), 8,01 (ddd, $J=7,8, 7,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,14 (brs, 2H), 1,74 (s, 6H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_8$: теор. 415,2, факт. 415,2.

Пример 114. 5-[2-Амино-6-(m -цианопенил)-4-пиримидинил]-3-{{6-(трет-бутил)-2-пиридил}метил}-3H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Стадия 1. Смесь хлорида (500 мг, 2,17 ммоль) и пропинола (0,5 мл) в DMF (3 мл) и Et_3N (5 мл) дегазировали в течение 5 мин. Добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (79 мг, 5 мол.%) и CuI (41 мг, 10 мол.%) и нагревали смесь до 75°C в течение 1 ч. После обычной обработки с последующей очисткой на силикагеле (гексан/ CH_2Cl_2 1:1)/ EtOAc от 100:0 до 0:100) получали требуемый алкин (210 мг, 39%).

Стадия 2. Смесь производного алкина (70 мг) и производного азида (60 мг, 1,1 экв.) нагревали в толуоле при 120°C в течение 30 ч. Избыток растворителя удаляли в вакууме, а остаток очищали на флэш-колонке, получая m -{2-амино-6-[5-(гидроксиетил)-1-{{6-(трет-бутил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил}бензонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,42 (s, 1H), 8,35-8,25 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,32 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,63 (brs, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,07 (brs, 2H), 1,24 (s, 9H).

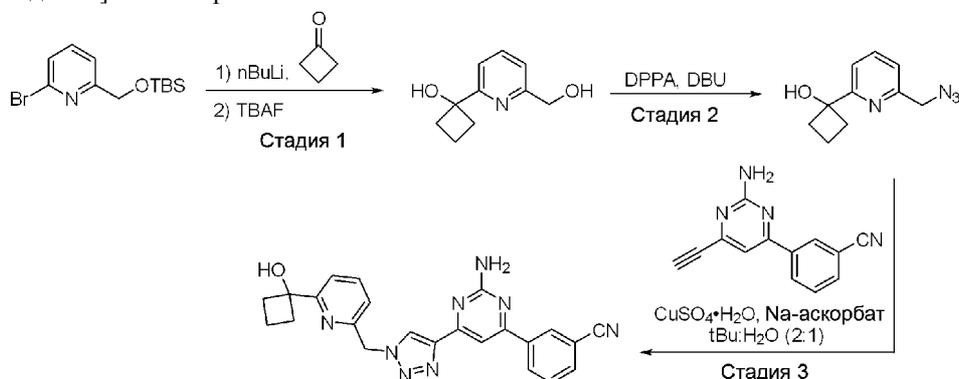
MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$: теор. 441,2, факт. 441,4.

Стадия 3. Вносили m -{2-амино-6-[5-(гидроксиетил)-1-{{6-(трет-бутил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил}бензонитрил (35 мг, 0,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) и добавляли MnO_2 (1,05 г). Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. После фильтрования через целит с последующей очисткой методом хроматографии на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ от 90:10 до 20:80) получали соответствующий альдегид (15 мг, 43%) и кислоту (11 мг, 31%).

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,71 (s, 1H), 8,63 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=7,9, 7,9$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=7,9, 7,9$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,20 (brs, 2H), 7,13 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,31 (s, 2H), 1,18 (s, 9H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 455,2, факт. 455,3.

Пример 115. m -[2-Амино-6-(1-{{6-(1-гидроксициклобутил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил



Стадия 1. В круглодонную колбу вносили 2,0 г (6,7 ммоль) коммерчески доступного производного 2-бромпиридина. В эту же колбу добавляли 13,0 мл безводного THF и охлаждали до -78°C в атмосфере азота. В реакционную смесь по каплям при -78°C добавляли 2,7 мл $n\text{-BuLi}$ (2,5 M в THF) и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли циклобутанон (0,58 мл, 7,9 ммоль) в виде одной порции и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры в течение 2 ч (LCMS показала образование требуемого продукта присоединения). Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли 6,7 мл TBAF (1 M в

THF). После перемешивания реакции в течение 15 мин при 0°C добавляли 50,0 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl для гашения реакции. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Неочищенный материал очищали методом хроматографии на силикагеле, получая требуемый пиридин-диол (570 мг, 48% за 2 стадии).

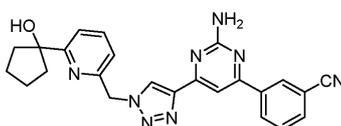
Стадия 2. В раствор диола (570,0 мг, 3,2 ммоль) из стадии 1 в CH₂Cl₂ (4,0 мл) добавляли дифенилфосфорилиазид (0,8 мл, 3,8 ммоль) и DBU (0,6 мл, 3,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч в атмосфере N₂. После удаления CH₂Cl₂ остаток снова растворяли в EtOAc, а затем промывали H₂O (2×25 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Неочищенный материал очищали методом хроматографии на силикагеле, получая требуемый азид (450 мг, 69%).

Стадия 3. Получали указанное соединение аналогично примеру 1 (стадия 6) из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,43 (td, J=1,8, 0,6 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (ddd, J=8,0, 1,8, 1,2 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,16 (dd, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,03 (s, 1H), 2,68-2,38 (m, 4H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,93-1,75 (m, 1H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₀N₈O: теор. 425,2, факт. 425,3.

Пример 116. м-[2-Амино-6-(1-{6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил]бензонитрил

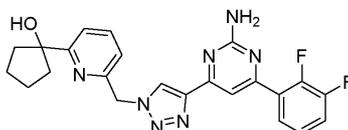


Данное соединение получали аналогично примеру 115 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,46 (td, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 8,36-8,28 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,61 (td, J=7,8, 0,6 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 2,10-1,78 (m, 8H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₂N₈O: теор. 439,2, факт. 439,3.

Пример 117. 1-[6-(4-[2-Амино-6-(2,3-дифторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]циклопентанол

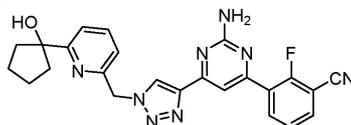


Данное соединение получали аналогично примеру 115 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (s, 1H), 7,89 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,71 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,37 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,12-1,79 (m, 8H).

MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₁F₂N₇O: теор. 450,2, факт. 450,3.

Пример 118. 3-[2-Амино-6-(1-{6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил]-2-фторбензонитрил

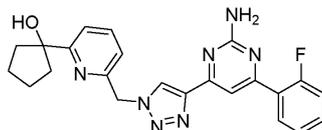


Данное соединение получали аналогично примеру 115 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,34 (s, 1H), 8,33-8,22 (m, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,81-7,61 (m, 2H), 7,47-7,34 (m, 2H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,63 (brs, 1H), 2,13-1,61 (m, 8H).

MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₁FN₈O: теор. 457,2, факт. 457,4.

Пример 119. 1-[6-(4-[2-Амино-6-(о-фторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]циклопентанол

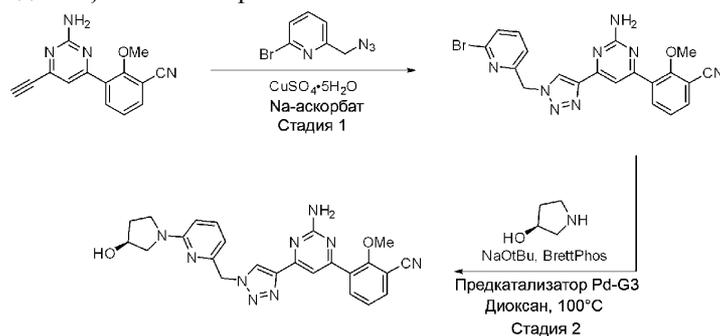


Данное соединение получали аналогично примеру 115 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (s, 1H), 8,01 (dd, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (dd, J=7,4, 7,4 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,10 (d, J=7,4 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,68 (brs, 1H), 2,12-1,77 (m, 8H).

MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₂FN₇O: теор. 432,2, факт. 432,3.

Пример 120. 3-{6-[1-(6-[(S)-3-Гидрокси-1-пирролидинил]-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-амино-4-пиримидинил}-2-анизонитрил



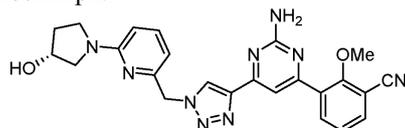
Стадия 1. В стеклянный флакон на 8 мл, снабженный магнитной мешалкой, вносили азид (96,2 мг, 0,451 ммоль), алкин (113 мг, 0,451 ммоль), CuSO₄·5H₂O (6 мг, 22,6 мкмоль, 5 мол.%), аскорбат натрия (17,9 мг, 90,3 мкмоль, 20 мол.%) и tBuOH/H₂O 2:1 (1,81 мл, 0,25 М). Полученную смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли CH₂Cl₂ (3 мл). Разделяли фазы и водную фазу опять экстрагировали CH₂Cl₂ (3 мл). Объединенные органические экстракты упаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент CH₂Cl₂/MeOH), получая продукт (176 мг, выход 84%) в виде бежевого твердого вещества.

Стадия 2. Во флакон на 1 драхму, снабженный магнитной мешалкой, вносили бромпиридиновый субстрат (20,0 мг, 43,1 мкмоль, 1,0 экв.), (S)-3-гидрокси-1-пирролидинин (4,50 мг, 51,7 мкмоль, 1,2 экв.), NaOtBu (8,30 мг, 86,2 мкмоль, 2,0 экв.), предкатализатор Pd-G3 (300 мкг, 0,431 мкмоль, 1 мол.%), BrettPhos (200 мкг, 0,431 мкмоль, 1 мол.%) и диоксан (100 мкл, 0,45 М). Полученную смесь дегазировали, откачивая и снова запуская N₂ (3×), а затем перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат упаривали в вакууме, а неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент CH₂Cl₂/MeOH), получая продукт (5 мг, выход 25%) в виде беловатого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,38 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,50 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,32 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,67-4,55 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,65-3,50 (m, 4H), 2,22-2,06 (m, 2H).

LC-MS: время удержания 2,32 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₄N₉O₂: теор. 470,2, факт. 470,3.

Пример 121. 3-{6-[1-(6-[(R)-3-Гидрокси-1-пирролидинил]-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-амино-4-пиримидинил}-2-анизонитрил

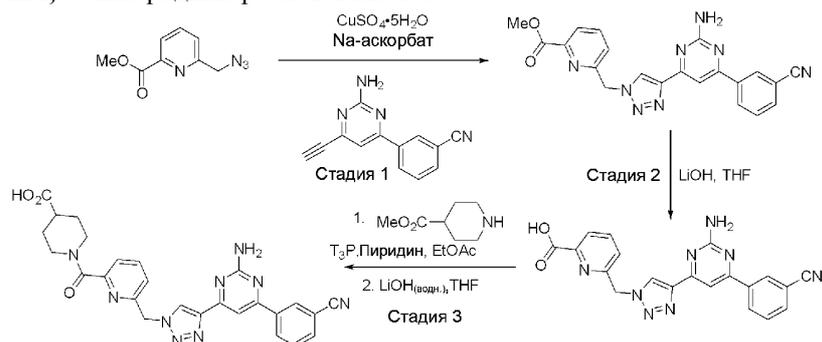


Данное соединение получали аналогично примеру 120 из соответствующего азиды и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,38 (s, 1H), 8,01 (dd, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,50 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,32 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,65-4,59 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,64-3,51 (m, 4H), 2,20-2,07 (m, 2H).

LC-MS: время удержания 2,32 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₄N₉O₂: теор. 470,2, факт. 470,4.

Пример 122. 1-{6-[4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил}-2-пиридилкарбонил}-4-пиперидинкарбоновая кислота



Стадия 1. Проводили циклоприсоединение таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, получая метил-6-(4-[2-амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридинкарбоксилат.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (dt, $J=1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,48 (ddd, $J=8,0, 1,8, 1,1$ Гц, 1H), 8,09-8,03 (m, 2H), 8,00 (dt, $J=7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,55 (dd, $J=6,5, 2,3$ Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 413,1, факт. 413,2.

Стадия 2. В раствор метил-6-(4-[2-амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридинкарбоксилата (10 мг, 0,024 ммоль) в *t*-BuOH (0,2 мл) и H_2O (0,1 мл) добавляли LiOH H_2O (1,5 мг, 0,036 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи и промывали МТВЕ. Реакцию гасили добавлением 1 М HCl (около 50 мкл), экстрагировали EtOAc и упаривали, получая 9,7 мг соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,61 (td, $J=1,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,49 (ddd, $J=8,0, 1,9, 1,1$ Гц, 1H), 8,13-7,99 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,84-7,71 (m, 1H), 7,55 (dd, $J=6,8, 2,1$ Гц, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,36 (bs, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 399,1, факт. 399,2.

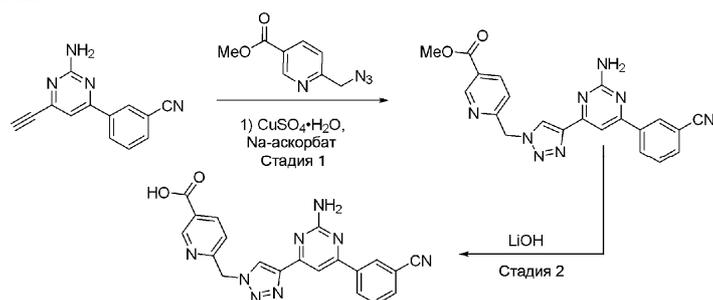
Стадия 3. Смесь полученной выше кислоты (30 мг, 0,075 ммоль), амина (50 мг, 0,15 ммоль), пиридина (0,5 мл) и T_3P (0,2 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Смесь наносили прямо на силикагель для очистки (CH_2Cl_2 :MeOH от 100:0 до 95:5), получая амид (35 мг, 90%). При гидролизе этого эфира получали целевую кислоту (23 мг, 66%).

^1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,98 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,30 (brs, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,06-1,84 (m, 3H), 1,73-1,59 (m, 2H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{O}_3$: теор. 510,2, факт. 510,3.

Пример 123.

6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)никотиновая кислота



Стадия 1. Синтезировали метил-6-(4-[2-амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)никотинат аналогично примеру 122.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,22 (dd, $J=2,1, 0,9$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,32 (dd, $J=8,1, 2,1$ Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (dt, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,61 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

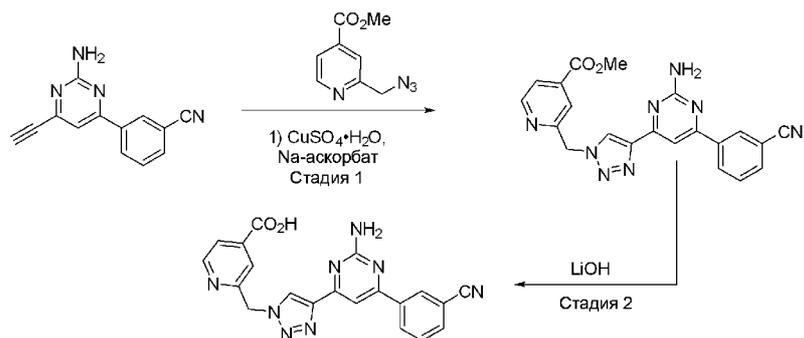
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 413,1, факт. 413,2.

Стадия 2. При омылении метил-6-(4-[2-амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)никотината получали указанное соединение.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,10-8,94 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,33 (dd, $J=8,1, 2,2$ Гц, 1H), 8,02 (dd, $J=7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,98 (s, 2H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 399,1, факт. 399,2.

Пример 124. 2-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)изо-никотиновая кислота



Стадия 1. Синтезировали метил-2-(4-[2-амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)изоникотинат аналогично примеру 122, получая 88 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83-8,71 (m, 2H), 8,59 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,47 (dt, $J=8,2, 1,3$ Гц, 1H), 8,00 (dt, $J=7,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,88 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,74 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

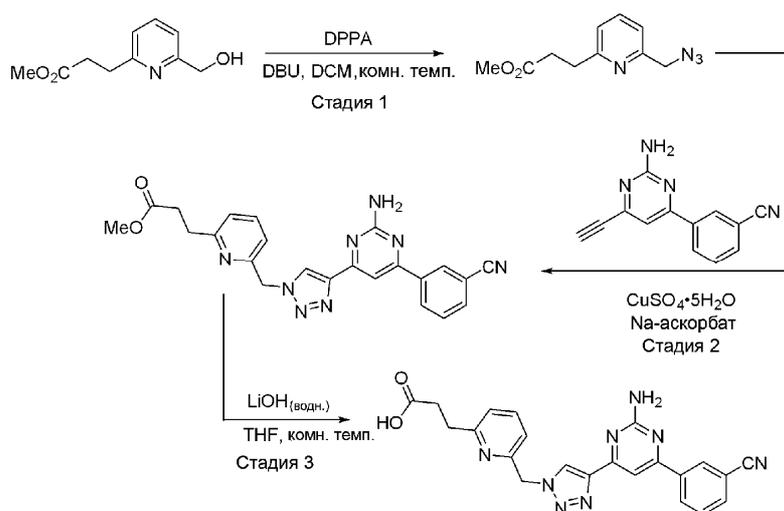
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 413,1, факт. 413,2.

Стадия 2. При омылении метил-2-(4-[2-амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)изоникотината получали указанное соединение.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,75 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,62 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,84-7,71 (m, 2H), 6,00 (s, 2H), 5,44 (bs, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 399,1, факт. 399,2.

Пример 125. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]пропионовая кислота



Стадия 1. Проводили синтез производного азида аналогично стадии 5 из примера 1. Из 500 мг (2,6 ммоль) спирта получали требуемый азид (265 мг, 46%) после хроматографии на силикагеле (гексан/ЕтОАс от 90:10 до 70:30).

Стадия 2. Проводили циклоприсоединение производных азида и алкина аналогично стадии 6 из примера 1, получая метил-3-[6-(4-[2-амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]пропионат.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,46 (ddd, $J=1,7, 1,7, 0,6$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (ddd, $J=8,0, 1,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (ddd, $J=7,7, 1,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,71-7,52 (m, 2H), 7,17 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,08 (m, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,14 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,83 (t, $J=7,3$ Гц, 2H).

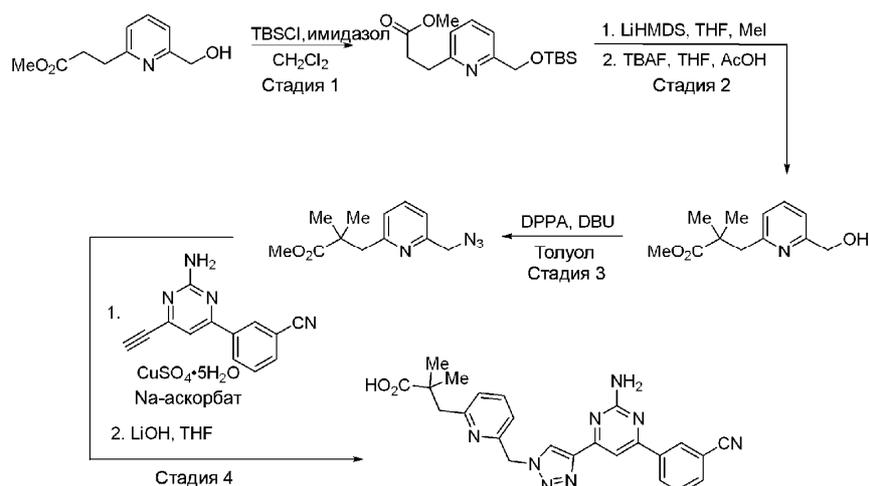
MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 441,2, факт. 441,3.

Стадия 3. В раствор метилового эфира (45 мг, 0,1 ммоль) в THF (1 мл) добавляли водный раствор LiOH (0,2 мл, 1 М). Полученную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем гасили добавлением уксусной кислоты (избыток) и упаривали на диоксиде кремния. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ от 100:0 до 90:10), получая 3-[6-(4-[2-амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]пропионовую кислоту (40 мг, 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (dd, $J=7,7, 7,7$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,96 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,64 (t, $J=7,2$ Гц, 2H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 427,2, факт. 427,2.

Пример 126. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-2,2-диметилпропионовая кислота



Стадия 1. В смесь спирта (781 мг, 4 ммоль) и имидазола (465 мг, 8 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли TBSCl (723 мг, 4,8 ммоль). После полного превращения исходного материала добавляли диоксид кремния и упаривали полученную смесь досуха. После очистки методом хроматографии на силикагеле (гексан/ EtOAc от 95:5 до 80:20) получали силиловый эфир в виде бледно-желтого масла (1,14 г, 92%).

Стадия 2. Смесь сложного эфира (1,5 г, 5 ммоль) в THF (8 мл) обрабатывали LiHMDS (1 М в THF, 12 мл) при -78°C . Раствор перемешивали в течение 20 мин при той же температуре и добавляли MeI (13 ммоль). Смесь перемешивали от -78°C до комнатной температуры в течение ночи. После обычной обработки остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/ EtOAc от 95:5 до 85:15), получая диалкилированный эфир (350 мг, 21%). Силиловый эфир (350 мг, 1,05 ммоль) растворяли в THF (2 мл) и добавляли уксусную кислоту (20 мкл), а затем TBAF (1 М в THF, 2 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и после обычной обработки остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (CH_2Cl_2 /гексан(1:1)/ EtOAc от 95:5 до 70:30), получая первичный спирт (95 мг, 40%).

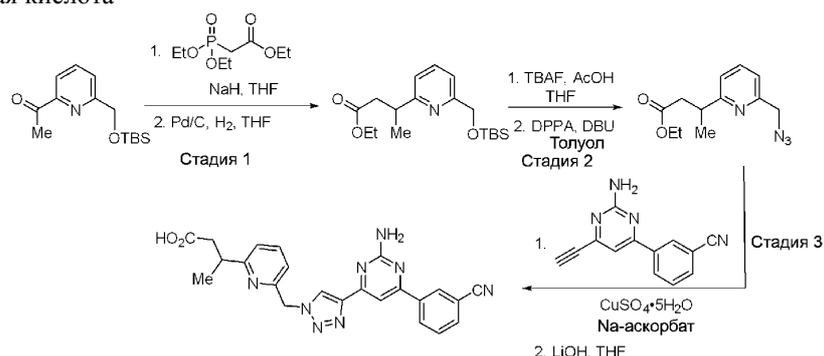
Стадия 3. Проводили синтез производного азида аналогично стадии 5 из примера 1 (100 мг, 94%).

Стадия 4. Проводили циклоприсоединение таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, и гидролиз полученного эфира аналогичного примеру 125, получая указанное соединение.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,90-7,99 (m, 2H), 7,70-7,82 (m, 2H), 7,36 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,22 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,27 (brs, 2H), 5,79 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 455,2, факт. 455,3.

Пример 127. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]масляная кислота



Стадия 1. Смесь фосфоната (1,48 г, 6,6 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали NaH (60% в минеральном масле, 264 мг, 6,6 ммоль) и через 10 мин добавляли раствор кетона (1,59 г, 6 ммоль) в THF (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи; добавляли целит и упаривали смесь досуха, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/ EtOAc от 95:5 до 80:20), получая смесь *Z*:*E* α,β -ненасыщенного эфира (1,22 г, 61%).

В дегазированный раствор α,β -ненасыщенного эфира (660 мг, 1,96 ммоль) в THF (10 мл) добавляли Pd/C (10%, 60 мг). Суспензию помещали под $\text{H}_{2(\text{г})}$ и перемешивали в течение 4 ч. После фильтрования через целит и выпаривания растворителя досуха получали восстановленный алкан (660 мг, колич.).

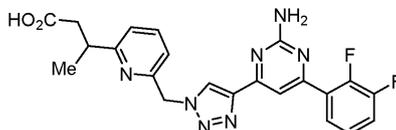
Стадия 2. Проводили синтез производного азида аналогично примеру 79 (468 мг, 96% за 2 стадии).

Стадия 3. Проводили реакции циклоприсоединения и гидролиза таким же образом, как в примере 125, получая указанное соединение.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,04 (brs, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 2H), 7,26 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,88 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 3,33-3,19 (m, 1H), 2,67 (dd, $J=15,8, 7,2$ Гц, 1H), 2,44 (dd, $J=15,8, 7,3$ Гц, 1H), 2,52-2,38 (m, 4H), 1,16 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 441,2, факт. 441,3.

Пример 128. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(2,3-дифторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]масляная кислота

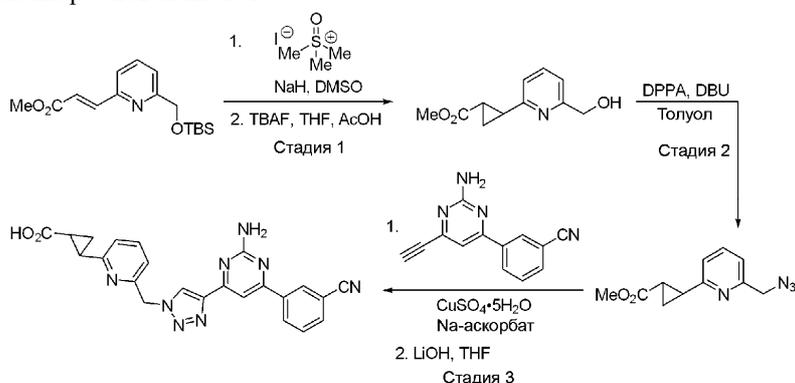


Проводили реакции циклоприсоединения и гидролиза таким же образом, как в примере 125, получая указанное соединение.

^1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,53-7,41 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,31 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,27 (brs, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,40 (qt, $J=7,0, 6,6$ Гц, 1H), 2,85 (dd, $J=15,8, 7,7$ Гц, 1H), 2,59 (dd, $J=15,8, 6,8$ Гц, 1H), 2,08 (s, 2H), 1,29 (dd, $J=7,0$ Гц, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_2$: теор. 452,2, факт. 452,3.

Пример 129. 2-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]циклопропанкарбоновая кислота



Стадия 1. Раствор Me_3SOI (1,93 г, 8,75 ммоль) в DMSO (8 мл) обрабатывали NaH (60% в минеральном масле, 320 мг, 8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли раствор α,β -ненасыщенного эфира (1,5 г, 4,9 ммоль) в DMSO (4 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, а затем обрабатывали (EtOAc/ H_2O). Остаток, полученный после выпаривания органических слоев, очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 95:5 до 85:15), получая циклопропиловое производное (500 мг, смесь цис/транс-изомеров 65:35, 32%). Силиловый эфир (500 мг, 3,1 ммоль) растворяли в THF (3 мл) и добавляли уксусную кислоту (40 мкл), а затем TBAF (1 М в THF, 3 мл). Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре и после обычной обработки очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (CH_2Cl_2 /гексан (1:1)/EtOAc от 95:5 до 50:50), получая первичный спирт (320 мг, смесь цис/транс-изомеров 65:35, колич.).

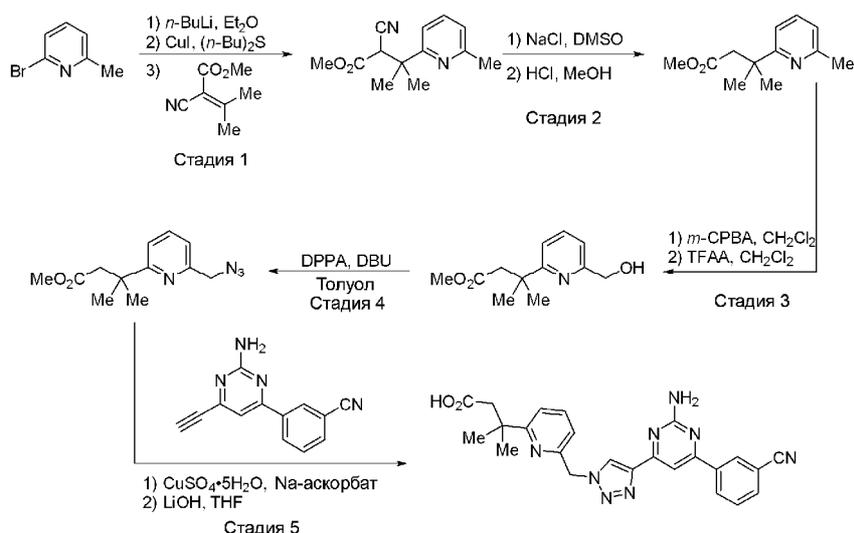
Стадия 2. Проводили синтез производного азиды аналогично стадии 5 из примера 1 (275 мг, 76%, смесь изомеров 65:35).

Стадия 3. Проводили реакции циклоприсоединения и гидролиза таким же образом, как в примере 125, получая указанное соединение.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,33 (brs, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (dd, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,38 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,10 (dt, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,88 (brs, 2H), 5,75 (s, 2H), 2,59-2,51 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,43-1,28 (m, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 439,2, факт. 439,3.

Пример 130. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота



Стадия 1. Раствор *n*-бутиллития (144 мл, 360 ммоль, 2,5 М в гексане) в эфире (120 мл) охлаждали до -78°C и по каплям добавляли 2-бром-6-метилпиридин (41,0 мл, 360 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 15 мин. В отдельной колбе смешивали дибутилсульфид (54,5 мл, 312 ммоль) и йодид меди(I) (34,3 г, 180 ммоль) и перемешивали смесь в течение 5 мин до однородного состояния. Добавляли эфир (240 мл), охлаждали раствор до 0°C и по каплям добавляли полученный выше раствор пиридина. Смесь перемешивали еще 20 мин при 0°C , после чего добавляли раствор акрилата (16,7 г, 120 ммоль) в эфире (120 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 14 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл), промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт присоединения по Михаэлю в виде коричневого масла (16,44 г; 59%).

Стадия 2. Смесь продукта из стадии 1 (16,44 г, 70,8 ммоль), хлорида натрия (1,24 г, 21,2 ммоль), воды (1,42 мл) и DMSO (71 мл) перемешивали при 160°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли МТБЕ (500 мл), органическую фазу промывали водой (4×400 мл) и сушили над сульфатом натрия. Неочищенный материал растворяли в 3,0 М HCl в метаноле (236 мл) и перемешивали при 50°C в течение 60 ч. Реакционную смесь медленно гасили раствором бикарбоната натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (7,5% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (8,73 г; 59%).

Стадия 3. В раствор продукта из стадии 2 (8,73 г, 42,1 ммоль) в дихлорметане (168 мл) при 0°C медленно добавляли *m*-CPBA (19,9 г, 84,2 ммоль, 75% в воде) в твердом виде в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре 14 ч. Органический слой промывали 0,1 М раствором NaOH, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный материал снова растворяли в дихлорметане (84 мл), охлаждали до 0°C и по каплям добавляли TFAA (59 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 75% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт в виде красного масла (5,55 г; 59%).

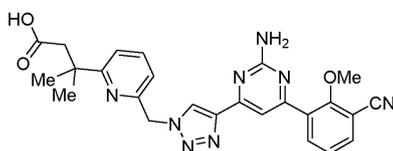
Стадия 4. В смесь продукта из стадии 3 (5,55 г, 24,9 ммоль), DPPA (6,42 г, 29,8 ммоль) и толуола (25 мл) добавляли DBU (4,46 мл, 29,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Смесь очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (5,53 г; 89%).

Стадия 5. Проводили реакции циклоприсоединения и гидролиза таким же образом, как в примере 125, получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (33 мг, 24%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,86 (br s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,38 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,91 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 1,32 (s, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 455,2, факт. 455,3.

Пример 131. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(3-циано-2-метоксифенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

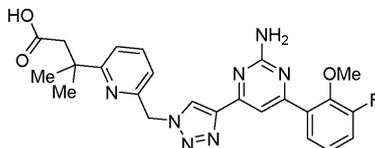


Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 1,32 (s, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₅N₈O₃: теор. 485,2, факт. 485,3.

Пример 132. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

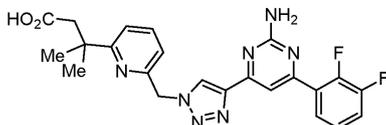


Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (brs, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,75 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,38 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (td, J=8,0, 5,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,66 (s, 2H), 1,33 (s, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₅FN₇O₃: теор. 478,2, факт. 478,2.

Пример 133. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(2,3-дифторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

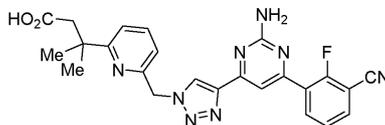


Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,21 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 1,44 (s, 6H).

MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₁F₂N₇O₂: теор. 466,2, факт. 466,3.

Пример 134. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

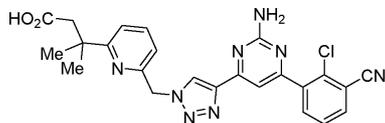


Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,79 (brs, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34-8,24 (m, 1H), 8,07 (ddd, J=7,7, 6,0, 1,9 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,04 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₁FN₈O₂: теор. 471,2, факт. 471,2.

Пример 135. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(2-хлор-3-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

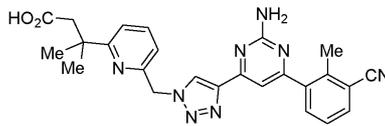


Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 10,71 (brs, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99 (dd, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,37 (brs, 2H), 5,80 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).

MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₁ClN₈O₂: теор. 489,1, факт. 489,2.

Пример 136. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(3-цианотоллил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота



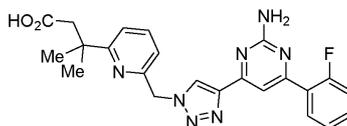
Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина, получая 73 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,81 (s, 1H), 8,66 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,51 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,27 (d, J=0,5 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,87 (s,

2H), 5,79 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{24}N_8O_2$: теор. 469,2, факт. 469,3.

Пример 137.3-[6-(4-[2-Амино-6-(о-фторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

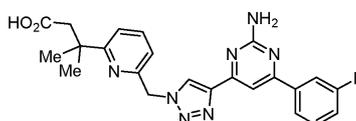


Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина.

1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,59 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,12 (tt, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 7,87 (dd, $J=2,4$, 1,2 Гц, 1H), 7,78 (td, $J=7,9$, 1,1 Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=8,2$, 7,1 Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=8,0$, 1,1 Гц, 1H), 7,39-7,24 (m, 2H), 7,21 (dt, $J=7,6$, 1,0 Гц, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,05 (p, $J=2,2$ Гц, 1H), 1,44 (s, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{22}FN_7O_2$: теор. 448,2, факт. 448,3.

Пример 138. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(м-фторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

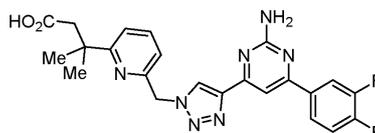


Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина.

1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,80 (td, $J=7,9$, 1,3 Гц, 1H), 7,71-7,60 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,87 (d, $J=1,2$ Гц, 2H), 2,79 (s, 2H), 1,41 (s, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{22}FN_7O_2$: теор. 448,2, факт. 448,3.

Пример 139. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(3,4-дифторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

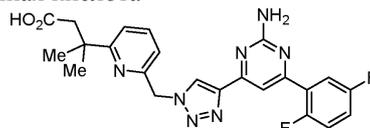


Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина.

1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,95 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,25 (ddt, $J=11,7$, 7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,21-8,12 (m, 1H), 7,97 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,80 (td, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (dtd, $J=10,1$, 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,46 (dt, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 2,08-2,01 (m, 3H), 1,41 (d, $J=1,4$ Гц, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{21}F_2N_7O_2$: теор. 466,2, факт. 466,3.

Пример 140. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(2,5-дифторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

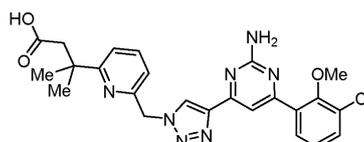


Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина.

1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 7,98-7,85 (m, 2H), 7,79 (td, $J=7,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,24 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,83 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{21}F_2N_7O_2$: теор. 466,2, факт. 466,2.

Пример 141. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота



Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина.

1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=8,0$, 1,7 Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,23 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,14 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 1,50 (s, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{24}H_{24}ClN_7O_3$: теор. 494,2, факт. 494,2.

Пример 142. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(3-циано-2-этоксифенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

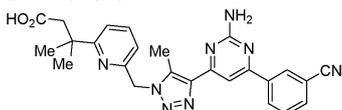


Вносили 3-[6-(4-[2-амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-3-метилмасляную кислоту (22 мг, 0,044 ммоль) в EtOH (1 мл) и добавляли избыток EtONa. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи, а затем гасили избытком уксусной кислоты. После выпаривания растворителей очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH от 100:0 до 90:10), получая требуемое соединение (14 мг, 60%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,20 (dd, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (dd, J=7,7 Гц, J=1,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=7,9, 7,7 Гц, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,23 (dd, J=7,7 Гц, 2H), 6,27 (brs, 2H), 5,80 (s, 2H), 4,11 (q, J=7,0 Гц, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,37 (t, J=7,0 Гц, 3H).

MS [M-H]⁻ для C₂₆H₂₆N₈O₃: теор. 497,2, факт. 497,3.

Пример 143. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

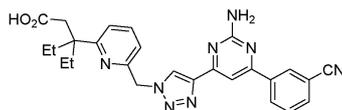


Проводили реакции циклоприсоединения и гидролиза, как в примерах 114 и 125 соответственно, получая указанное соединение.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,02 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,35 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,58 (s, 2H), 1,24 (s, 6H).

MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₄N₈O₂: теор. 469,2, факт. 469,3.

Пример 144. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-3-этилвалериановая кислота

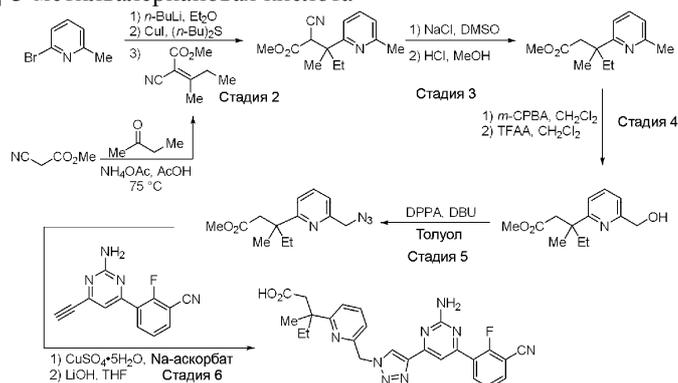


Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,05 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,86 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,75 (q, J=7,2 Гц, 4H), 0,54 (t, J=7,2 Гц, 6H).

MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₆N₈O₂: теор. 483,2, факт. 483,3.

Пример 145. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-3-метилвалериановая кислота



Стадия 1. Смесь метил-цианоацетата (24,8 г, 250 ммоль), 2-бутанона (112 мл, 1,25 моль), ацетата аммония (1,93 г, 25,0 ммоль) и уксусной кислоты (2,86 мл) (50,0 ммоль) перемешивали при 75°C в течение 4 ч. Избыток 2-бутанона удаляли при пониженном давлении, а неочищенный материал растворяли в МТВЕ. Органическую фазу промывали насыщенным водным NaHCO₃ и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 30% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (23,53 г; 61%).

Стадии 2-5. Синтезировали азид таким же образом, как в примере 130: бесцветное масло (3,77 г, 25% за 4 стадии).

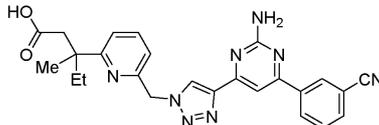
Стадия 6. Получали указанное соединение аналогично примеру 130 из соответствующего азида и алкина, получая беловатое твердое вещество (24 мг, 23%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,35-8,28 (m, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,57 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,78

(s, 2H), 2,57 (d, J=14,6 Гц, 1H), 2,35 (d, J=14,6 Гц, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 0,50 (t, J=8,0 Гц, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{24}FN_8O_2$: теор. 487,2, факт. 487,3.

Пример 146. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-метилвалериановая кислота



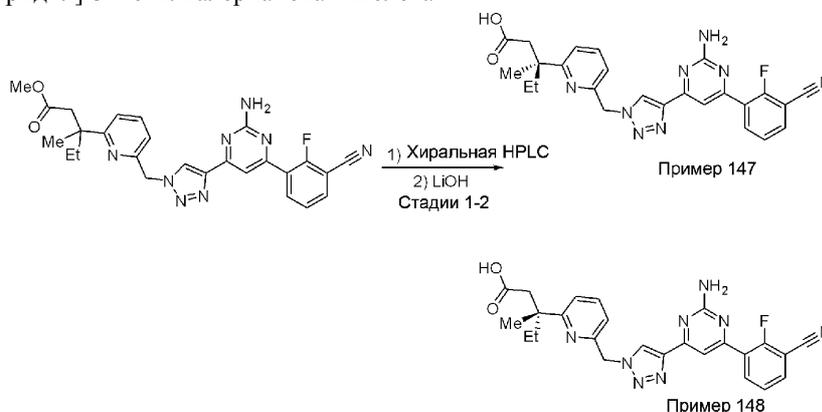
Данное соединение получали аналогично примеру 130 из соответствующего азиды и алкина.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,78 (s, 1H), 8,65-8,58 (m, 1H), 8,51-8,45 (m, 1H), 8,03 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (td, J=7,8, 1,4 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,83 (s, 2H), 2,81 (d, J=15,2 Гц, 1H), 2,50 (d, J=15,2 Гц, 1H), 1,71 (dq, J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,60 (dq, J=14,3, 7,3 Гц, 1H), 1,35 (s, 3H), 0,53 (t, J=7,4 Гц, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{25}N_8O_2$: теор. 469,2, факт. 469,3.

Пример 147. (S)-3-[6-(4-[2-Амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-метилвалериановая кислота.

Пример 148. (R)-3-[6-(4-[2-Амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-метилвалериановая кислота



Стадия 1. Полученный в примере 145 метил-3-[6-(4-[2-амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-метилвалерат разделяли методом хиральной HPLC (AD-H; этанол + 0,5% DEA/CO₂), получая искомые хиральные эфиры в виде белых твердых веществ - энантиомера 147А (170 мг, 45%) и энантиомера 148В (174 мг, 46%).

Стадия 2. Проводили гидролиз энантиомерных сложных эфиров (147А и 148В) аналогично примеру 125, получая указанные соединения (пример 147 и 148).

Пример 147. Белое твердое вещество (86 мг, 52%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,83 (br s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 7,74 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,57 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 2,79 (d, J=15,1 Гц, 1H), 2,50 (d, J=15,1 Гц, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 0,53 (t, J=7,4 Гц, 3H).

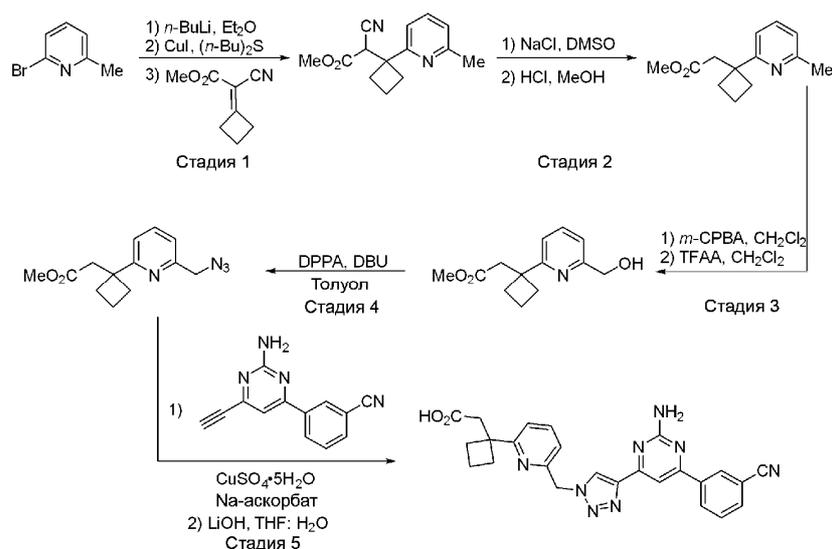
ESI-MS $[M-H]^-$ для $C_{25}H_{22}FN_8O_2$: теор. 485,2, факт. 485,2.

Пример 148. Белое твердое вещество (89 мг, 53%).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,84 (br s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35-8,27 (m, 1H), 8,13-8,04 (m, 1H), 7,74 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 2,79 (d, J=15,1 Гц, 1H), 2,50 (d, J=15,0 Гц, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 0,53 (t, J=7,4 Гц, 3H).

ESI-MS $[M-H]^-$ для $C_{25}H_{22}FN_8O_2$: теор. 485,2, факт. 485,3.

Пример 149. 1-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]циклобутил}уксусная кислота



Стадия 1. В раствор *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 5,4 мл, 13,5 ммоль, 1,5 экв.) в Et₂O (4,5 мл) в атмосфере N₂ при -78°C медленно по каплям добавляли 2-бром-6-метилпиридин (1,5 мл, 13,5 ммоль, 1,5 экв.). В отдельной колбе смешивали дибутилсульфид (2,6 мл, 13,5 ммоль, 1,5 экв.) и CuI (1,3 г, 6,8 ммоль, 0,75 экв.) в атмосфере N₂, перемешивали в течение 15 мин, а затем вносили в Et₂O (11,3 мл) и охлаждали до 0°C. Через 15 мин в колбу, содержащую дибутилсульфид и CuI, медленно через канюлю вносили раствор 2-бром-6-метилпиридина. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. После этого в реакционную смесь при 0°C добавляли раствор метилцианоциклобутиленацетата (1,4 г, 9,0 ммоль, 1,0 экв.) в Et₂O (9,0 мл). По завершении добавления реакцию нагревали до комнатной температуры. Через 20 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением насыщенного водного NH₄Cl (50 мл). Двухфазную смесь разбавляли EtOAc (560 мл) и переносили в делительную воронку. Собирали органическую фазу, а водную фазу экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (EtOAc:гексан 1:9 => 2:3), получая метил-циано[1-(6-метил-2-пиридил) циклобутил]ацетат (535 мг, выход 24%).

Стадия 2. Раствор метил-циано[1-(6-метил-2-пиридил)циклобутил]ацетата (535 мг, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) и NaCl (38 мг, 0,65 ммоль, 0,3 экв.) в DMSO (2,2 мл, 1,0 М) и H₂O (45 мкл) нагревали до 160°C в течение 3,5 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли МТВЕ (10 мл) и H₂O (10 мл). Собирали органическую фазу, а водную фазу экстрагировали МТВЕ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (EtOAc:гексан 0:1 => 2:3), получая [1-(6-метил-2-пиридил)циклобутил]ацетонитрил (161 мг, выход 39%).

Раствор [1-(6-метил-2-пиридил)циклобутил]ацетонитрила (161 мг, 0,86 ммоль, 1,0 экв.) в 3 М HCl в метаноле (2,9 мл, 0,3 М) нагревали до 60°C в течение 8,5 ч. После этого реакционную смесь упаривали в вакууме. Полученный остаток вносили в CH₂Cl₂ (10 мл) и промывали смесью H₂O и насыщенного водного NaHCO₃ 1:1 (10 мл). Собирали органическую фазу, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли МТВЕ (10 мл) и водой (10 мл). Собирали органическую фазу, а водную фазу экстрагировали МТВЕ (2×10 мл). Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (EtOAc:гексан 1:9 => 2:3), получая метил-[1-(6-метил-2-пиридил)циклобутил]ацетат (148 мг, выход 78%).

Стадия 3. В раствор метил-[1-(6-метил-2-пиридил)циклобутил]ацетата (148 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (2,7 мл, 0,25 М) при 0°C добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (154,9 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 14 ч. После этого реакционную смесь наносили прямо на SiO₂ и очищали методом колоночной хроматографии (MeOH:CH₂Cl₂ 0:1 => 1:9), получая метил-[1-(6-метил-2-пиридил)циклобутил]ацетат-N-оксид (157 мг, выход 99%).

В раствор метил-[1-(6-метил-2-пиридил)циклобутил]ацетат-N-оксида (157 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (1,3 мл, 0,5 М) при 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (940 мкл, 6,6 ммоль, 10,0 экв.). Раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин, а затем нагревали до комнатной температуры. Через 6 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили 2,0 М Na₂CO₃ (5 мл). Двухфазную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем разбавляли CH₂Cl₂ (10 мл). Собирали органическую фазу, промывали H₂O (10 мл), а затем сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (MeOH:CH₂Cl₂ 0:1 => 1:9), получая метил-{1-[6-(гидроксиметил)-2-пиридил]циклобутил}-ацетат (128 мг, выход 82%).

Стадия 4. В раствор метил-{1-[6-(гидроксиметил)-2-пиридил]циклобутил}ацетата (128 мг,

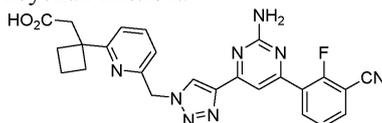
0,55 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (1,1 мл, 0,5 М) добавляли дифенилфосфорилизид (141 мкл, 0,65 ммоль, 1,2 экв.), а затем 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (98 мкл, 0,65 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь наносили прямо на SiO₂ и очищали методом колоночной хроматографии (EtOAc:гексан 0:1 ⇒ 3:7), получая метил-{1-[6-(азидометил)-2-пиридил]циклобутил}ацетат (101 мг, выход 72%) в виде бесцветного масла.

Стадия 5. Получали указанное соединение аналогично примеру 130.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,66-8,57 (m, 2H), 8,52 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,47 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,58-2,45 (m, 2H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,88 (dd, J=10,3, 5,5 Гц, 1H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₂N₈O₂: теор. 467,2, факт. 467,3.

Пример 150. {1-[6-({4-[2-Амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]циклобутил}уксусная кислота

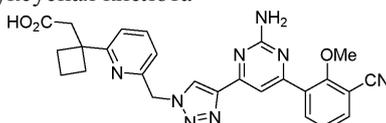


Данное соединение получали аналогично примеру 149 из соответствующего азидо и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,41 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,88-7,75 (m, 2H), 7,59 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,81 (d, J=0,9 Гц, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₁FN₈O₂: теор. 485,2, факт. 485,3.

Пример 151. {1-[6-({4-[2-Амино-6-(3-циано-2-метоксифенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]циклобутил}уксусная кислота

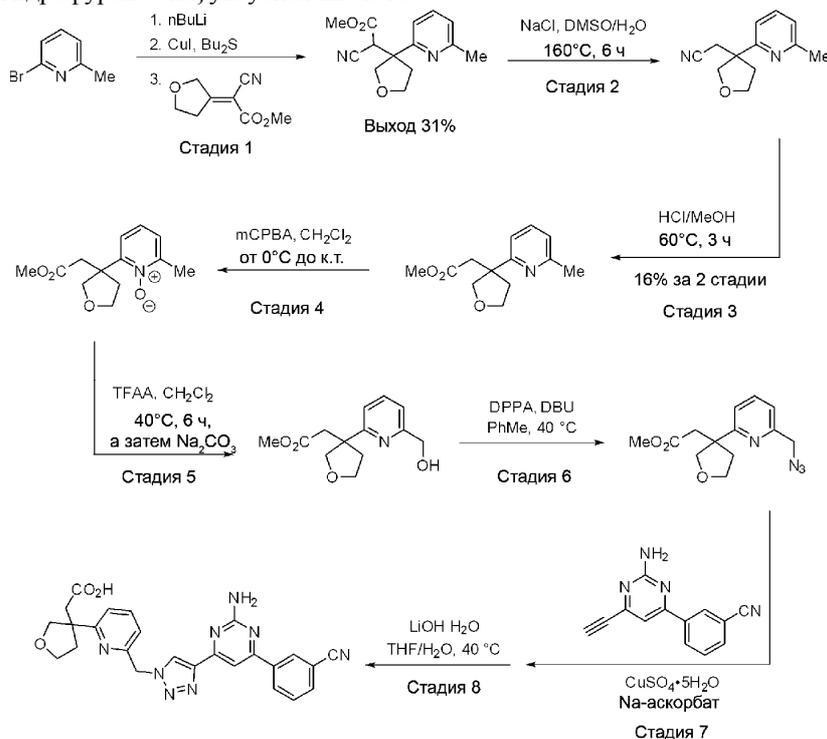


Данное соединение получали аналогично примеру 149 из соответствующего азидо и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,16 (dt, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,81 (td, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,47 (td, J=7,8, 1,4 Гц, 2H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,98 (d, J=1,4 Гц, 2H), 2,62-2,45 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 2H), 1,88 (dt, J=10,9, 5,3 Гц, 1H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₄N₈O₃: теор. 497,2, факт. 497,3.

Пример 152. {3-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]тетрагидрофуран-3-ил}уксусная кислота



Стадия 1. В круглодонную колбу вносили CuI (8,57 г, 44,8 ммоль, 1,5 экв.), а затем добавляли Bu₂S (13,5 мл, 77,5 ммоль, 2,6 экв.). Затем добавляли Et₂O (70 мл) и охлаждали раствор до 0°C. В отдельной колбе охлаждали n-BuLi (3,8 М в Et₂O, 89,5 ммоль, 3,0 экв.) до -78°C. Затем добавляли бромпиридин

(10,2 мл, 89,5 ммоль, 3,0 экв.) в чистом виде. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем переносили через канюлю в колбу, содержащую CuI/Vu₂S. Полученную смесь перемешивали 20 мин при 0°C, а затем через канюлю добавляли раствор акцептора Михаэля (5 г, 29,9 ммоль, 1,0 экв.) в Et₂O (37,5 мл, 0,8 М). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при медленном нагревании до комнатной температуры. Через 20 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщенным водным NH₄Cl и разбавляли EtOAc. Через реакционную смесь пропускали воздух в течение 6 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали EtOAc и CH₂Cl₂. Объединенные органические экстракты промывали H₂O (2 раза) и насыщенным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан => 80% гексан/EtOAc => 100% EtOAc), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (488 мг, выход 6%).

Стадия 2. Смесь сложного эфира (488 мг, 1,88 ммоль, 1,0 экв.) и NaCl (33 мг, 0,56 ммоль, 0,3 экв.) в DMSO/H₂O (100:1, 3,75 мл, 0,5 М) нагревали до 160°C в течение 6 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли H₂O и EtOAc (1:1, 10 мл). Разделяли слои и экстрагировали смесь EtOAc (3 раза). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток использовали без дальнейшей очистки на стадии 3.

Стадия 3. Полученный на стадии 2 неочищенный остаток растворяли в 3н. HCl в MeOH (2,04 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 раза), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент CH₂Cl₂/MeOH), получая продукт (72,8 мг, выход 16% за две стадии).

Стадия 4. В охлаждаемый льдом раствор пиридина (72,8 мг, 0,309 ммоль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (0,31 мл, 1 М) добавляли mCPBA (89 мг, 0,387 ммоль, 1,25 экв.). Полученный раствор доводили до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После этого реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂, промывали насыщенным водным K₂CO₃, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток использовали непосредственно на стадии 5 без дальнейшей очистки.

Стадия 5. В раствор полученного на стадии 4 неочищенного продукта в CH₂Cl₂ (0,31 мл) добавляли TFAA (0,15 мл). Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 8 ч. После полного превращения в сложный эфир TFA реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток опять растворяли в CH₂Cl₂ (0,31 мл) и добавляли водный раствор Na₂CO₃ (2 М, 0,31 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого реакционную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3 раза), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент CH₂Cl₂/MeOH), получая продукт (55 мг, выход 70% за две стадии).

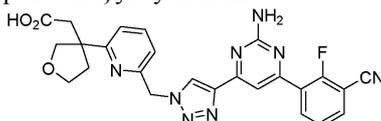
Стадия 6. В раствор спирта (55,0 мг, 0,219 ммоль, 1,0 экв.) в PhMe (0,23 мл, 0,9 М) при комнатной температуре добавляли DPPA (0,06 мл, 0,263 ммоль, 1,2 экв.), а затем DBU (0,04 мл, 0,263 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем при 40°C в течение 4 ч. После этого реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc), получая продукт в виде бледного бесцветного масла (31,6 мг, выход 52%).

Стадии 7 и 8. Выполняли аналогично примеру 130.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30-8,22 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79-7,68 (m, 2H), 7,58 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,4 Гц, 1H), 5,71-5,54 (m, 4H), 4,32-4,17 (m, 1H), 4,09-3,95 (m, 3H), 3,10 (d, J=15,6 Гц, 1H), 2,88 (d, J=15,4 Гц, 1H), 2,50-2,27 (m, 2H).

LC-MS: время удержания 2,73 мин, метод А; ESI-MS [M-H]⁻ для C₂₅H₂₃N₈O₃: теор. 483,2, факт. 483,3.

Пример 153. {3-[6-({4-[2-Амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]тетрагидрофуран-3-ил}уксусная кислота



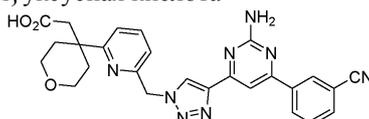
Данное соединение получали аналогично примеру 152.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,72 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,25 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,38 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,31 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,70-5,59 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,25 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,08-3,99 (m, 3H), 3,07 (d, J=15,5 Гц, 1H), 2,86 (d, J=15,2 Гц, 1H), 2,52-2,26 (m, 2H).

LC-MS: время удержания 2,73 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₂FN₈O₃: теор. 501,2, факт. 501,3.

Пример 154. {4-[6-({4-[2-Амино-6-(m-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-

2-пиридил]тетрагидро-2Н-пиран-4-ил}уксусная кислота

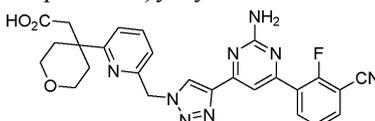


Данное соединение получали аналогично примеру 152.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,84-7,70 (m, 3H), 7,60 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,13-1,96 (m, 2H). LC-MS:

время удержания 2,76 мин, метод А; ESI-MS [M-H⁺] для C₂₆H₂₅N₈O₃: теор. 497,2, факт. 497,3.

Пример 155. {4-[6-((4-[2-Амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]тетрагидро-2Н-пиран-4-ил}уксусная кислота

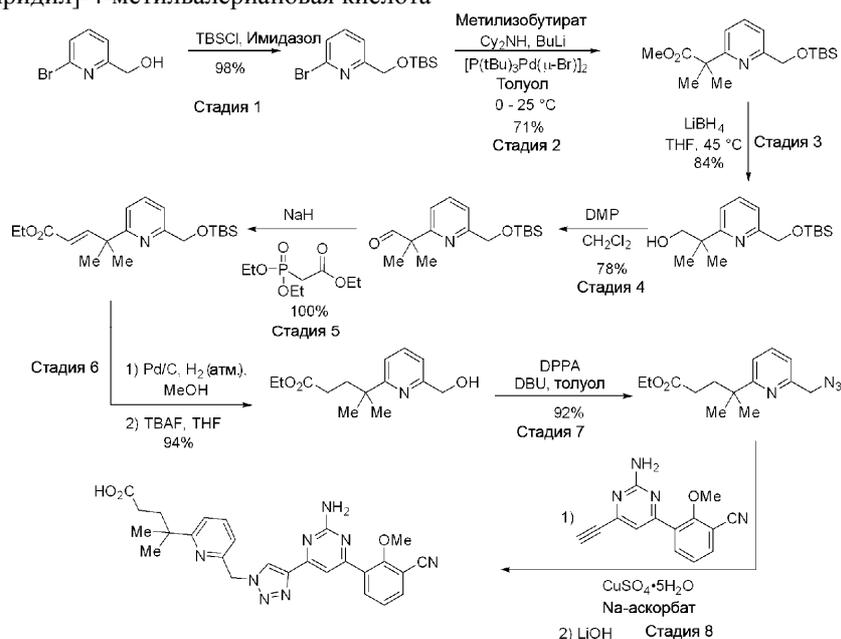


Данное соединение получали аналогично примеру 152.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,67 (s, 1H), 8,27 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,31 (d, J=7,4 Гц, 1H), 5,80 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,52-2,37 (m, 2H), 2,13-1,95 (m, 2H).

LC-MS: время удержания 2,76 мин, метод А; ESI-MS [M-H⁺] для C₂₆H₂₄FN₈O₃: теор. 515,2, факт. 515,3.

Пример 156. 4-[6-((4-[2-Амино-6-(3-циано-2-метоксифенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-4-метилвалериановая кислота

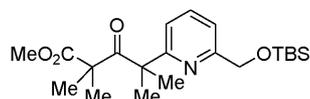


Стадия 1. Смешивали (6-бром-пиридин-2-ил)метанол (75,0 г, 399,0 ммоль, 1,0 экв.) и имидазол (29,9 г, 439 ммоль, 1,1 экв.) в CH₂Cl₂ (800 мл, 0,5 М). В этот раствор порциями при 0°C добавляли TBSCl (66,3 г, 439 ммоль, 1,1 экв.), что сразу же вызывало образование белого осадка. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин, после чего проверяли израсходование исходного материала методами TLC и LCMS. Реакционную смесь фильтровали для удаления хлорида имидазолия, а твердое вещество промывали CH₂Cl₂ за один раз (100 мл). К фильтрату добавляли метанол (100 мл) и упаривали до жидкого мутного масла, из которого при упаривании еще выпадали соли. Эту неочищенную смесь фильтровали через 3-дюймовый слой силикагеля с помощью 750 мл 15% этилацетата в гексане. Фильтрат упаривали до жидкого масла (121,5 г, выход 100,8%).

Стадия 2. В высушенную над пламенем 2-горлую круглодонную колбу на 500 мл вносили дициклогексиламин (9,08 мл, 9,95 г, 54,9 ммоль, 1,3 экв.) и разбавляли 100 мл безводного толуола. Полученный раствор охлаждали до 0°C, по каплям добавляли n-BuLi (20,76 мл, 2,5 М в гексане, 1,23 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 мин при этой температуре. Затем по каплям в течение 20-30 мин добавляли метил-изобутират (5,40 мл, 4,80 г, 46,84 ммоль, 1,11 экв.). Медленное добавление на этой стадии является критическим во избежание самоконденсации изобутирата. Раствор перемешивали еще 30 мин, а затем добавляли исходный бромпиридин (12,76 г, ~11 мл, 42,2 ммоль, 1,0 экв.) в течение

1 мин. После добавления пиридина раствор становился темно-красовато-коричневым. После этого реакционную колбу отсасывали и снова наполняли азотом $\times 3$. По методике Hartwig рекомендуются длительные (~1-2 мин) периоды вакуума. Затем добавляли димер бром(три-трет-бутилфосфин)палладия(I) $[\text{P}(\text{tBu})_3\text{Pd}(\mu\text{-Br})_2]$ в токе азота (24,8 мг, 0,032 ммоль, 0,00076 экв.), после чего реакцию запечатывали, доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После этого добавляли еще одну навеску катализатора (27,6 мг, 0,036 ммоль, 0,00084 экв.) и перемешивали реакционную смесь еще 4 ч. Была неполная конверсия исходного бромида, поэтому добавляли дополнительную порцию катализатора (27,6 мг) и реакционную перемешивали смесь в течение ночи. Реакцию гасили добавлением метил-трет-бутилового эфира (100 мл), а затем по каплям добавляли 1,0н. водный HCl (70 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывали, а водный слой удаляли из полученного двухфазного раствора. Органический слой промывали насыщенным NaHCO_3 , насыщенным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Неочищенное масло из реакции подвергали хроматографии на силикагеле (5-20% этилацетат/гексан), получая светло-желтое масло (9,64 г, 29,85 ммоль, выход 71%).

Примечание. В более крупном масштабе (~100 ммоль) пробовали добавлять метилизобутират по каплям с помощью капельной воронки. Добавление чистого изобутирата в таких масштабах вызывало осложнения, так как даже самая медленная скорость добавления через воронку была слишком быстрой в этом контексте. Слишком быстрое добавление изобутирата приводит к образованию побочного продукта А (представлен ниже), который можно отделить только методом колоночной хроматографии после стадии восстановления LiBH_4 .



Побочный продукт А.

Стадия 3. Исходный материал - сложный эфир пиридила (9,64 г, 29,85 ммоль, 1,0 экв.) вносили в 60 мл безводного THF (0,5 М) и охлаждали до 0°C . По каплям добавляли боргидрид лития (57,7 мл, 2,0 М в THF, 115,4 ммоль, 4 экв.) через капельную воронку, после чего реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем нагревали до 45°C в течение 6 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением по каплям насыщенного водного раствора NH_4Cl . Периодически добавляли воду, когда образование соли мешало перемешиванию реакционной смеси. После полного гашения оставшегося боргидрида реакционную смесь разбавляли водой для полного растворения солей и дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт в виде масла влажным способом наносили на колонку с силикагелем и подвергали хроматографии в градиенте 5-20% этилацетат/гексан. Получали 7,2 г прозрачного масла (выход 84%).

Стадия 4. К исходному материалу - спирту (11,5 г, 38,8 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (155 мл, 0,25 М) при комнатной температуре добавляли периодинан Dess-Martin (18,16 г, 42,68 ммоль, 1,1 экв.). Реакция завершалась через 15 мин. После этого реакционную смесь охлаждали до 0°C и в нее медленно добавляли 200 мл смеси 1:1 насыщенного бикарбоната натрия и насыщенного тиосульфата натрия. При нагревании до 25°C происходило легкое выделение газа вследствие протонирования бикарбоната - это выделение газа происходит бурно, если реакцию энергично встряхивать еще до того, как будет погашено значительное количество побочного продукта - уксусной кислоты. После полной нейтрализации уксусной кислоты отделяли органический слой, а водный слой промывали 1 раз другой порцией CH_2Cl_2 . Объединенную органическую фазу промывали насыщ. NaHCO_3 , водой, насыщенным раствором NaCl и упаривали. При упаривании образуются соли в неочищенном масле из реакции. Его фильтровали через небольшой слой силикагеля с помощью 20% раствора этилацетата в гексане и упаривали до светло-желтого масла (10,88 г, выход 96%).

Стадия 5. Вносили триэтил-фосфоацетат (4,15 мл, 4,69 г, 20,9 ммоль, 1,1 экв.) в THF (69 мл, 0,3 М) и охлаждали до 0°C . В полученный раствор осторожно порциями добавляли NaH (836 мг, 20,9 ммоль, 1,1 экв., 60% в минеральном масле) и перемешивали смесь в течение 5 мин для полного депротонирования фосфоацетата. Затем добавляли исходный альдегид (5,59 г, 19,0 ммоль) в виде раствора в THF (19 мл, 1,0 М). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи (~14 ч). После этого реакционную смесь упаривали прямо на целите и очищали на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан, 0-20%). Получали 6,91 г прозрачного масла (выход 100%).

Стадия 6. В колбу на 100 мл, снабженную мешалкой, вносили палладий на угле (10 мас.%, 689 мг, 10 мас.% экв.). Колбу три раза отсасывали и снова наполняли газообразным азотом, после чего добавляли исходный материал (6,89 г, 19,0 ммоль) в раствор метанола (0,5 М, 38 мл). Раствор продували газообразным водородом в течение 10 мин, а затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 4 ч. Реакцию контролировали по LCMS (ион SM: m/z 364, продукт: m/z 366). Не наблюдалось новых пиков при LCMS или новых пятен при TLC, поэтому для контроля за ходом реакции требуется LCMS или ^1H -ЯМР. После полного расходования исходного материала реакционную смесь фильтровали через небольшой слой силикагеля, который затем промывали раствором метанола: CH_2Cl_2 1:1. Затем рас-

твор упаривали и переносили на следующую стадию без дальнейшей очистки. Исходный материал (6,94 г, 19,0 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в THF (19 мл, 1,0 М). Полученный раствор охлаждали до 0°C и добавляли тетрабутиламмонийфторид (19,0 мл, 1,0 М в THF, 1,0 экв.). Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и завершали превращение в пределах 15 мин. Реакционную смесь наносили прямо на целит и очищали на колонке (0-50% этилацетат/гексан), получая 4,46 г прозрачного масла (выход 94%, 2 стадии).

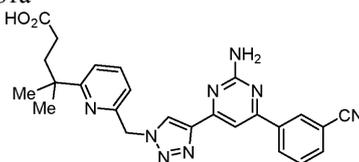
Стадия 7. Исходный спирт (4,46 г, 17,77 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в толуоле (23,3 мл, 0,8 М). В этот раствор добавляли дифенилфосфорилазид (4,62 мл, 5,87 г, 21,32 ммоль, 1,2 экв.), а затем добавляли DBU (3,21 мл, 3,25 г, 21,32 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор мгновенно мутнеет через несколько секунд после полного добавления DBU, что сопровождается умеренной экзотермией. Этот экзотермический эффект допустим в небольших масштабах, но могут возникать проблемы с безопасностью в больших масштабах - рекомендуется охлаждать реакционный раствор до 0°C перед добавлением DPPA и DBU в более крупном масштабе. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 14 ч при комнатной температуре, после чего реакция считалась завершённой при полном расходе пиридинового эфира фосфата. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Отделяли органические слои, промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над сульфатом натрия. Неочищенную реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем (10% этилацетат/гексан, изократически), получая 4,77 г азидного продукта в виде прозрачного жидкого масла (выход 97%).

Стадия 8. В круглодонную колбу вносили азид (414 мг, 1,5 ммоль), алкин (375 мг, 1,5 ммоль), CuSO₄·5H₂O (19 мг, 5 мол.%) и аскорбат натрия (59 мг, 20 мол.%). Добавляли смесь трет-бутанола и воды 2:1 (мл) и полученную смесь нагревали до 65°C. После полного расходования исходных материалов по данным LCMS (2 ч) смесь наносили прямо на колонку с силикагелем и очищали методом флэш-хроматографии (гексан/этилацетат от 0 до 100%), получая требуемый аддукт с выходом 97% в виде бледно-желтого твердого вещества (750 мг). Эфир из стадии А (750 мг, 1,46 ммоль) растворяли в THF (8 мл) и энергично перемешивали полученный раствор. Затем добавляли раствор гидроксида лития (1 М, 3,0 мл) и энергично перемешивали смесь при 35°C до полного расходования исходного эфира (12 ч). Среду охлаждали до комнатной температуры и добавляли избыток уксусной кислоты (0,6 мл) для гашения реакционной смеси. После перемешивания в течение 10 мин добавляли диоксид кремния (15 г) и упаривали реакционную смесь досуха. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/0,1% уксусная кислота в этилацетате от 0 до 100%), получая целевую кислоту с выходом 73% в виде белого твердого вещества (530 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,16 (s, J=7,8 Гц, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,80 (dd, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 6,23 (brs, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,85 (brs, 4H), 1,34 (s, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₆N₈O₃: теор. 499,2, факт. 499,3.

Пример 157. 4-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-4-метилвалериановая кислота

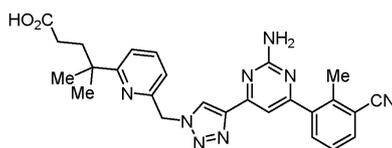


Данное соединение получали аналогично примеру 156.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,92 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,39 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=7,7, 2,7 Гц, 1H), 5,84 (s, 2H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,30 (s, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₄N₈O₂: теор. 469,2, факт. 469,3.

Пример 158. 4-[6-(4-[2-Амино-6-(3-цианотоллил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-4-метилвалериановая кислота

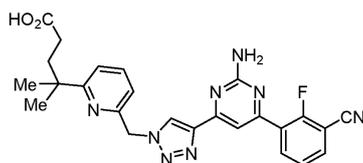


Данное соединение получали аналогично примеру 156, получая 65 мг желто-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 8,68 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,51 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,88 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 4H), 1,28-1,20 (m, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₆N₈O₂: теор. 483,2, факт. 483,2.

Пример 159. 4-[6-(4-[2-Амино-6-(3-циано-2-фторфенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-4-метилвалериановая кислота

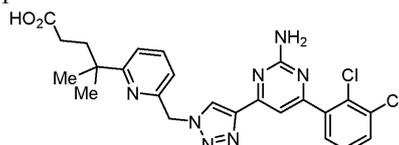


Данное соединение получали аналогично примеру 156.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,29 (dd, $J=7,2$, 7,2 Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=6,8$, 6,8 Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=7,7$, 7,7 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (dd, $J=7,8$, 7,8 Гц, 1H), 7,34 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,94 (brs, 2H), 5,80 (s, 2H), 1,87 (brs, 4H), 1,21 (s, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_8\text{O}_2$: теор. 487,2, факт. 487,3.

Пример 160. 4-[6-({4-[2-Амино-6-(2,3-дихлорфенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-4-метилвалериановая кислота

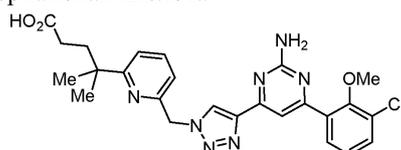


Данное соединение получали аналогично примеру 156.

^1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,62 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,70 (ddd, $J=8,0$, 1,7, 1,1 Гц, 1H), 7,61-7,44 (m, 2H), 7,42 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,83 (s, 2H), 1,96 (d, $J=1,0$ Гц, 4H), 1,34 (s, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_2$, теор. 512,1, факт. 512,2.

Пример 161. 4-[6-({4-[2-Амино-6-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-4-метилвалериановая кислота

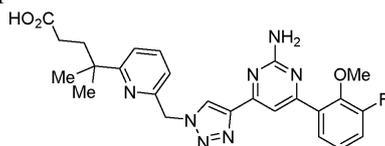


Данное соединение получали аналогично примеру 156.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 11,31 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,47 (dd, $J=8,0$, 1,7 Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,18-7,06 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 4H), 1,34 (s, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O}_3$: теор. 508,2, факт. 508,2.

Пример 162. 4-[6-({4-[2-Амино-6-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-4-метилвалериановая кислота

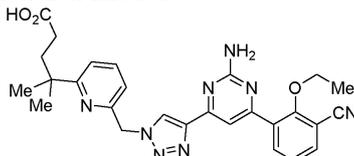


Данное соединение получали аналогично примеру 156.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,01 (brs, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,76 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,41 (ddd, $J=11,5$, 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,36 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,23 (td, $J=8,0$, 5,1 Гц, 1H), 7,06 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,96-1,82 (m, 4H), 1,24 (s, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_3$: теор. 490,2, факт. 490,2.

Пример 163. 4-[6-({4-[2-Амино-6-(3-циано-2-этоксифенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-4-метилвалериановая кислота



Данное соединение получали аналогично примеру 156.

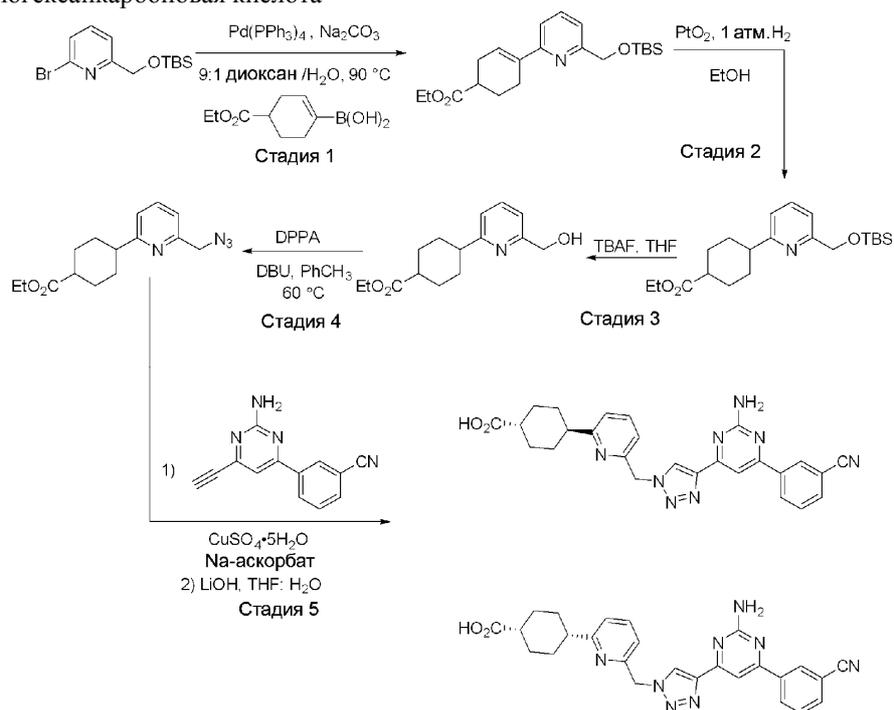
^1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,20 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J=7,9$, 7,9 Гц, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,21 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,24 (brs, 2H), 5,80 (s, 2H), 4,11 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,38 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,34 (s, 6H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 513,2, факт. 513,3.

Пример 164. 4-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-4-метилвалериановая кислота

Пример 165. 4-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-

пиридил]циклогексанкарбоновая кислота



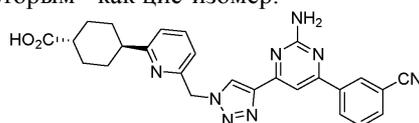
Стадия 1. Раствор 2-бром-6-({[диметил(2-метил-2-пропил)силил]окси}метил)пиридина (1,1 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.), 4-этоксикарбонил-1-циклогексенилбороновой кислоты (1,0 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (1,2 г, 10,7 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане/ H_2O 9:1 (18 мл, 0,2 М) барботировали N_2 в течение 10 мин. После этого добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (206 мг, 0,18 ммоль, 0,05 экв.) и нагревали реакционную смесь до $90^\circ C$ в течение 22 ч. После этого реакционную смесь разбавляли $EtOAc$ (40 мл), переносили в делительную воронку и промывали H_2O (40 мл). Собирали органическую фазу, а водную фазу экстрагировали $EtOAc$ (2×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$ и упаривали в вакууме. Полученное масло очищали методом колоночной хроматографии ($EtOAc$:гексан: 0:1 \Rightarrow 3:17), получая указанное соединение (590 мг, выход 44%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2. Раствор полученного выше продукта (590 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (5,2 мл, 0,3 М) продували N_2 в течение 5 мин, а затем добавляли PtO_2 (36 мг, 0,16 ммоль, 0,1 экв.). Суспензию гидрогенизировали в атмосфере H_2 (баллон) в течение 4 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали $EtOH$ (2×10 мл) и упаривали фильтрат в вакууме. Полученное масло очищали методом колоночной хроматографии ($EtOAc$:гексан: 0:1 \Rightarrow 1:9), получая продукт (270 мг, выход 46%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3. Защищенное TBS соединение из стадии 2 (270 мг, 0,71 ммоль, 1,0 экв.) вносили в 1,0 М TBAF в THF (1,4 мл, 1,4 ммоль, 2,0 экв) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь наносили прямо на SiO_2 и очищали методом колоночной хроматографии ($EtOAc$:гексан: 1:1 \Rightarrow 1:0), получая этил-4-[6-(гидроксиметил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксилат (156 мг, выход 83%) в виде желтого масла.

Стадия 4. В раствор этил-4-[6-(гидроксиметил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксилата (156 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (1,2 мл, 0,5 М) добавляли дифенилфосфорилиазид (150 мкл, 0,71 ммоль, 1,2 экв.), а затем 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (110 мкл, 0,71 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь нагревали до $60^\circ C$ в течение 4 ч. Затем реакционную смесь наносили прямо на SiO_2 и очищали методом колоночной хроматографии ($EtOAc$:гексан: 1:9 \Rightarrow 3:7), получая этил-4-[6-(азидометил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксилат (120 мг, выход 71%) в виде желтого масла.

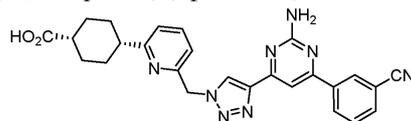
Стадия 5. Получали целевые соединения таким же образом, как в примере 125, а цис/транс-изомеры разделяли методом обратнофазовой HPLC. Выходившее первым соединением произвольно установили как транс-изомер, а выходящее вторым - как цис-изомер.



Пример 164.

1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,68-8,58 (m, 2H), 8,53 (ddd, $J=8,0, 1,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,29 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,83 (s, 2H), 2,74 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 4H), 1,60 (tt, $J=24,6, 12,6$ Гц, 4H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{26}H_{24}N_8O_2$: теор. 481,2, факт. 481,3.

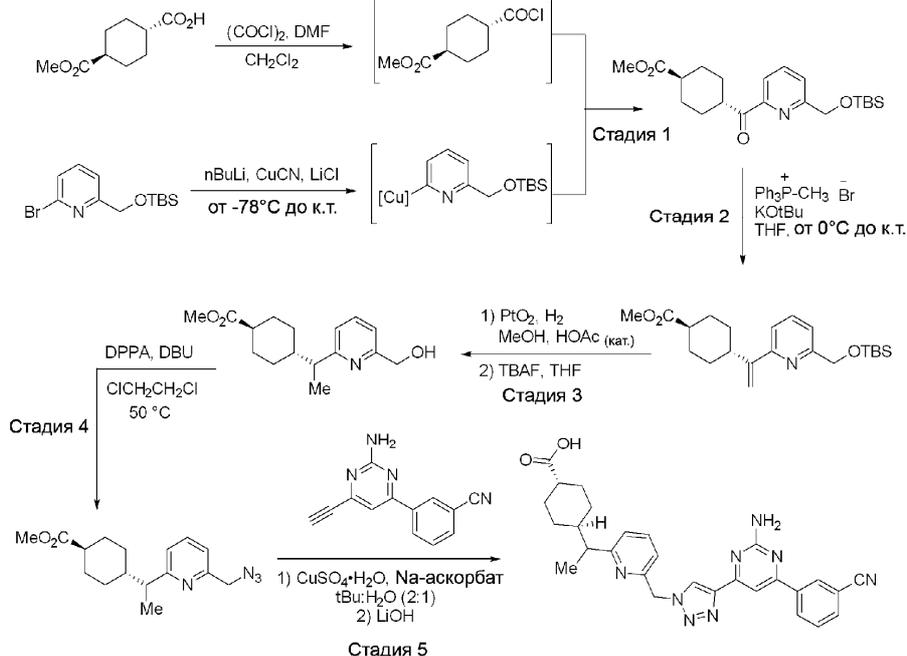


Пример 165.

1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,70-8,58 (m, 2H), 8,53 (ddd, $J=8,0, 1,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,82-7,70 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 2H), 6,42 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 2,70 (p, $J=4,3$ Гц, 1H), 2,18 (dd, $J=13,5, 3,7$ Гц, 2H), 2,06 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 2,03-1,87 (m, 2H), 1,82-1,63 (m, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{26}H_{24}N_8O_2$: теор. 481,2, факт. 481,3.

Пример 166. 4-{1-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил} метил)-2-пиридил]этил} циклогексанкарбоновая кислота



Стадия 1. В раствор производного циклогексилкарбоновой кислоты (950 мг, 5,1 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 по каплям добавляли оксалилхлорид (0,48 мл, 5,61 ммоль), а затем 1 каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Удаляли растворитель при пониженном давлении, а неочищенный хлорангидрид использовали в реакции ацилирования. В отдельной колбе в охлажденный до $-78^\circ C$ раствор производного бромпиридина (2,0 г, 6,63 ммоль) в 22 мл THF по каплям добавляли 2,5 М n-BuLi (2,8 мл, 6,96 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли раствор CuCN (653,5 мг, 7,3 ммоль) и LiCl (619 мг, 14,6 ммоль) в 7 мл THF и перемешивали в течение 15 мин. В эту реакционную смесь по каплям добавляли 5 мл приготовленного выше раствора хлорангидрида при $-78^\circ C$. Затем реакционную смесь постепенно доводили до окружающей температуры на протяжении 3 ч. Реакцию гасили NH_4Cl , а водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле, получая требуемый продукт (500 мг, 25%).

Стадия 2. В сухом флаконе суспендировали KOTBu (172 мг, 1,53 ммоль) в 3,5 мл безводного THF. Суспензию охлаждали до $0^\circ C$ и добавляли метилтрифенилфосфонийбромид (548 мг, 1,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. В эту желтую реакционную смесь при $0^\circ C$ добавляли 1 мл полученного на стадии 1 раствора кетона (500 мг, 1,3 ммоль) в THF. Затем реакционную смесь постепенно доводили до окружающей температуры на протяжении 2 ч. Реакцию гасили насыщенным $NaHCO_3$, а водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле, получая требуемый продукт (276 мг, 55%).

Стадия 3. Алкен из стадии 2 (276 мг, 0,7 ммоль) растворяли в MeOH и добавляли 2 капли HOAc. Раствор продували N_2 и добавляли PtO_2 (16 мг, 0,07 ммоль). Реакционный сосуд запечатывали, продували H_2 и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 1 ч. Pt-катализатор удаляли фильтрованием, а растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал снова растворяли в 3 мл THF и добавляли 0,8 мл 1 М TBAF. Через 3 ч растворитель удаляли при пониженном давлении, а неочищенный материал очищали методом хроматографии на силикагеле, получая требуемый

спирт (126 мг, 70% за 2 стадии).

Стадия 4. В смесь продукта из стадии 3 (133 мг, 0,5 ммоль) и DPPA (0,13 мл, 0,58 ммоль) в $\text{CICH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1 мл) добавляли DBU (0,087 мл, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали смесь методом хроматографии на силикагеле, получая требуемый азид в виде бесцветного масла (124 мг; 82%).

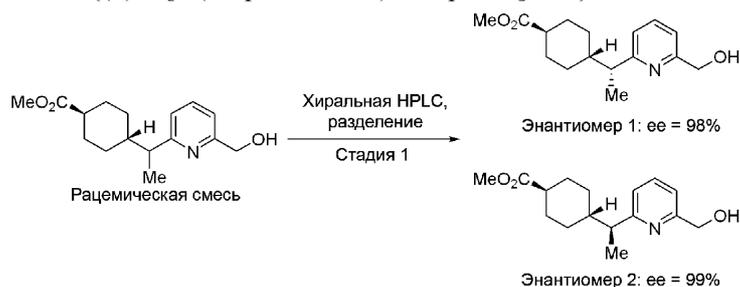
Стадия 5. Синтезировали указанное соединение аналогично примеру 125.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSC-d_6) δ 11,99-11,82 (m, 1H), 8,70-8,63 (m, 1H), 8,59-8,51 (m, 1H), 8,44 (dd, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 2,57 (p, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,07-1,91 (m, 1H), 1,82 (t, $J=16,0$ Гц, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,32-1,01 (m, 5H), 0,98-0,72 (m, 2H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 509,2, факт. 509,3.

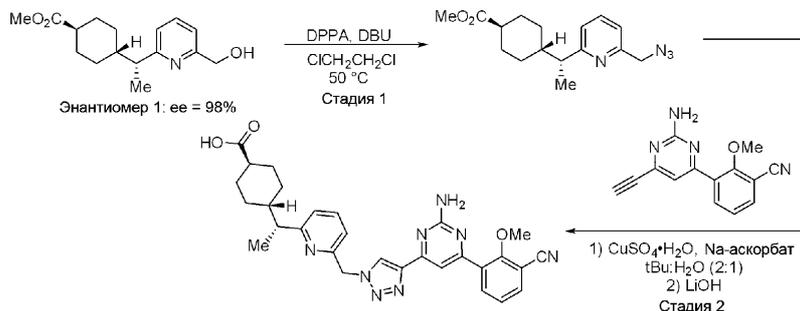
Пример 167. Метил-4-[(R)-1-[6-(гидроксиметил)-2-пиридил]этил]циклогексанкарбоксилат.

Пример 168. Метил-4-[(S)-1-[6-(гидроксиметил)-2-пиридил]этил]циклогексанкарбоксилат



Стадия 1. Два энантиомера разделяли при помощи хиральной колонки AD-H ($L=250$ мм, $ID=30$ мм, размер частиц 5 мкм). Подвижная фаза: MeOH/CO_2 . Скорость потока (г/мин): 80. Скорость потока соразтворителя (мл/мин): 10,4. Энантиомер 1: выход = 37%; ee = 98%; энантиомер 2: выход = 38%; ee = 99%. Абсолютную стереохимию устанавливали произвольно.

Пример 169. 4-[(R)-1-[6-((4-[2-Амино-6-(3-циано-2-метоксифенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]этил]циклогексанкарбоновая кислота

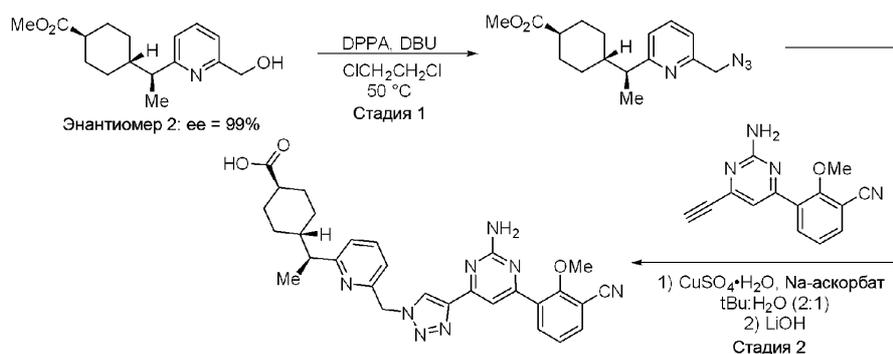


Данное соединение получали аналогично примеру 125 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,76-7,63 (m, 3H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,30-7,16 (m, 2H), 7,08 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,75 (d, $J=13,8$ Гц, 1H), 5,55 (d, $J=13,9$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,59 (dq, $J=8,5, 6,8$ Гц, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,70-1,44 (m, 4H), 1,37 (d, $J=13,0$ Гц, 1H), 1,30-1,22 (m, 3H), 1,05 (m, 1H), 0,97-0,80 (m, 1H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 539,2, факт. 539,3.

Пример 170. 4-[(S)-1-[6-((4-[2-Амино-6-(3-циано-2-метоксифенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]этил]циклогексанкарбоновая кислота



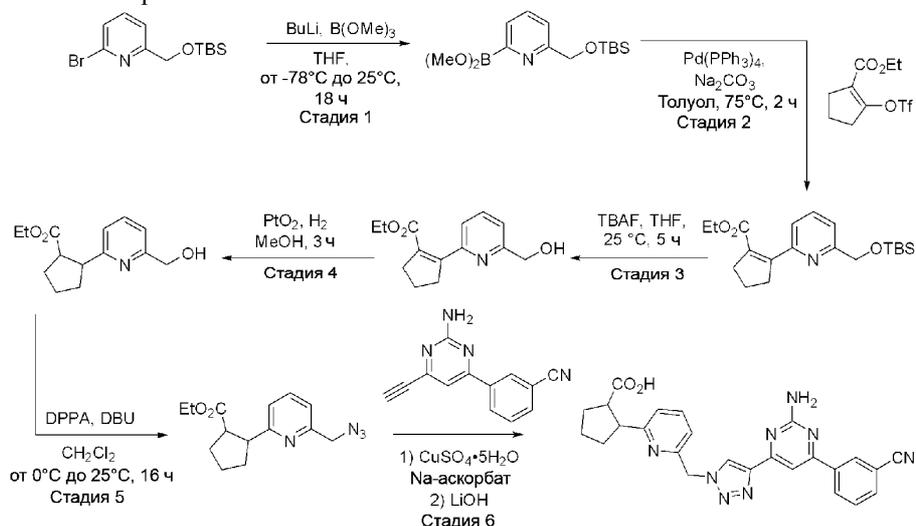
Данное соединение получали аналогично примеру 125 из соответствующего азида и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,97 (brs, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06 (dd, $J=8,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,94 (dd,

J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,72 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,59 (p, J=7,0 Гц, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,73 (d, J=13,1 Гц, 1H), 1,56-1,42 (m, 1H), 1,34-1,04 (m, 6H), 0,99-0,74 (m, 2H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{29}H_{31}N_8O_3$: теор. 539,2, факт. 539,3.

Пример 171. 2-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]циклопентанкарбоновая кислота



Стадия 1. Производное бромпиридина (2,22 г, 7,3 ммоль) растворяли в THF (7,3 мл) и по каплям вносили в раствор n-BuLi (2,5 М в гексане, 3,52 мл, 8,8 ммоль), охлажденный до -78°C . После перемешивания в течение 30 мин добавляли триметилборат (0,68 мл, 8,8 ммоль), реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученный раствор упаривали и использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 2. Неочищенный продукт из стадии 1 (7,3 ммоль) растворяли в толуоле (3,0 мл). Добавляли производное трифлата (200 мг, 0,73 ммоль) и дегазировали раствор пропусканием азота в течение 2 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13,0 мг, 0,011 ммоль) и Na_2CO_3 (2 М водн., 0,44 мл, 0,88 ммоль), реакционную смесь запечатывали в атмосфере азота и нагревали до 75°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь упаривали и использовали далее без очистки.

Стадия 3. Неочищенный продукт из стадии 2 (7,4 ммоль) растворяли в THF (7,4 мл) и добавляли TBAF (1,0 М в THF, 7,4 мл, 7,4 ммоль) при 25°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, упаривали на целите и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан от 10 до 20%). Выход: 253 мг (14%, 3 стадии).

Стадия 4. Полученный на стадии 3 бензиловый спирт (294 мг, 1,19 ммоль) смешивали с PtO_2 (27 мг, 0,12 ммоль) в метаноле (12 мл) и полученный раствор продували водородом в течение 5 мин. Реакционную смесь запечатывали и энергично перемешивали в течение 3 ч. Реакционный раствор упаривали на целите и неочищенный материал очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан от 10 до 50%). Выход: 198 мг (67%).

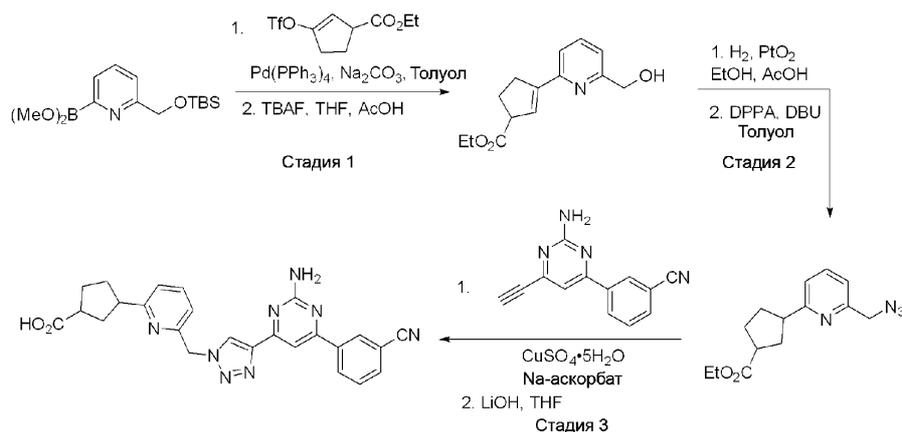
Стадия 5. Продукт бензинового спирта из стадии 4 (198,2 мг, 0,80 ммоль) растворяли в толуоле (1,0 мл) и охлаждали до 0°C , а затем последовательно добавляли DPPA (0,21 мл, 0,96 ммоль) и DBU (0,15 мл, 0,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После этого реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, собирали органический слой и упаривали на целите. Полученный неочищенный материал очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, градиент от 0 до 20%). Выход: 207 мг (95%).

Стадия 6. Проводили реакции циклоприсоединения и гидролиза таким же образом, как в примере 125, получая указанное соединение.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,90 (s, 0,5H), 8,70 (s, 0,5H), 8,44-8,39 (m, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,77-7,55 (m, 3H), 7,31-7,21 (m, 2H), 5,76 (brs, 0,5H), 5,70-5,57 (m, 2H), 5,37 (brs, 1H), 3,64-3,51 (m, 2H), 3,26 (ddd, J=7,1, 7,1, 7,1 Гц, 0,5H), 2,90 (ddd, J=9,3, 9,3, 9,3 Гц, 0,5H), 2,36-1,75 (m, 5H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{22}N_8O_2$: теор. 467,2, факт. 467,3.

Пример 172. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]циклопентанкарбоновая кислота



Стадия 1. Смесь бороната (830 мг, 1,95 ммоль), винилтрифлата (смесь региоизомеров 1:1, 432 мг, 1,5 ммоль), тетраakis-палладия (69 мг, 4 мол.%) в дегазированном толуоле (4,5 мл) и карбонате натрия (2M, 1,2 мл) нагревали до 75°C в течение 2 ч. После обычной обработки и хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 100:0 до 80:20) получали конъюгированный продукт (366 мг, 68%). Продукт (366 мг, 1,0 ммоль) растворяли в THF (2 мл) и добавляли уксусную кислоту (10 мкл), а затем TBAF (1 M в THF, 1,2 мл). Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре и после обычной обработки остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 90:10 до 50:50), получая первичный спирт (171 мг, 69%).

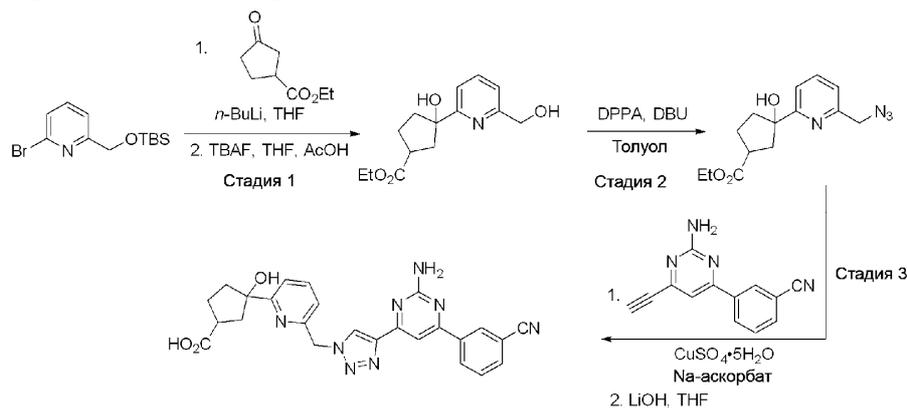
Стадия 2. Вносили смесь алкенов (170 мг, 0,69 ммоль) в дегазированный EtOH (2 мл) и AcOH (30 мкл). Добавляли PtO₂ (5 мг) и помещали суспензию в атмосферу H₂. Через 4 ч при комнатной температуре смесь фильтровали через целит, упаривали досуха и очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 90:10 до 50:50), получая восстановленный циклопентан (77 мг, 45%). Проводили стадию азидирования согласно примеру 79, получая требуемое азидное производное (82 мг, 96%).

Стадия 3. Проводили реакции циклоприсоединения и гидролиза таким же образом, как в примере 125, получая указанное соединение в виде смеси диастереоизомеров 95:5. Минорный изомер здесь не описан.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55-8,48 (m, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82-7,68 (m, 2H), 7,30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,50 (brs, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,45-3,27 (m, 1H), 3,09-2,92 (m, 1H), 2,44-2,18 (m, 2H), 2,17-1,94 (m, 4H).

MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₂N₈O₂: теор. 467,2, факт. 467,3.

Пример 173. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(m-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-гидроксициклопентанкарбоновая кислота



Стадия 1. В раствор бромида (903 мг, 3 ммоль) в THF (5 мл) при -78°C добавляли n-BuLi (2,5 M в гексане, 1,2 мл, 3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, а затем добавляли раствор кетона (460 мкл, 3 ммоль). Еще через час реакцию гасили насыщ. NH₄Cl. После хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 95:5 до 85:15) получали третичный спирт (680 мг, 60%).

Растворяли силиловый эфир (680 мг, 1,8 ммоль) в THF (2 мл) и добавляли уксусную кислоту (20 мкл), а затем TBAF (1 M в THF, 2,5 мл). Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре и после обычной обработки очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/гексан(1:1)/EtOAc от 95:5 до 70:30), получая первичный спирт (274 мг, 57%).

Стадия 2. Эту стадию выполняли согласно примеру 172, получая целевой азид (281 мг, 94%).

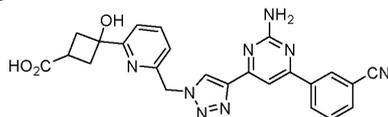
Стадия 3. Проводили циклоприсоединение таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, и гидролиз образовавшегося сложного эфира аналогичного примеру 125, получая смесь диастереоизомеров

3:1.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,79 (s, 0,25H, меньший dia), 8,65 (s, 0,75H, больший dia), 8,57 (s, 1H), 8,53-8,46 (m, 1H), 7,96-7,86 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,80-7,68 (m, 2H), 7,30 (d, J=8,0 Гц, 0,25H, меньший dia), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 0,75H, больший dia), 6,52 (brs, 0,5H, меньший dia), 6,32 (brs, 1,5H, больший dia), 5,85 (s, 2H), 3,27-3,17 (m, 0,25H, меньший dia), 3,18-3,08 (m, 0,75H, больший dia), 2,64-2,10 (m, 5H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H).

MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₂N₈O₃: теор. 483,2, факт. 483,3.

Пример 174. 3-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-гидроксициклобутанкарбоновая кислота

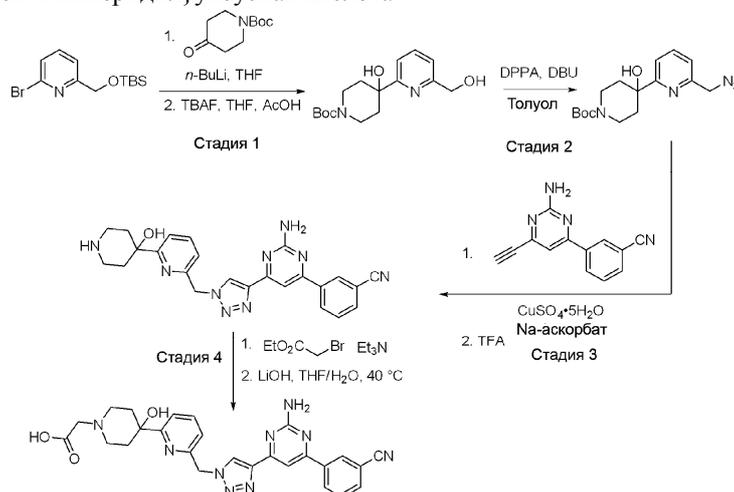


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 173.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (dd, J=7,6, 7,9 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=7,6, 7,9 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,24 (brs, 2H), 5,91 (s, 2H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,63-2,47 (m, 2H).

MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₀N₈O₃: теор. 469,2, факт. 469,3.

Пример 175. {4-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-4-гидрокси-1-пиперидил}уксусная кислота



Стадия 1. В раствор бромида (1,5 г, 5 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 2,1 мл, 5,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, а затем по каплям добавляли раствор кетона (996 мг, 5 ммоль). Еще через 1 ч реакцию гасили насыщ. NH₄Cl. После хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 95:5 до 85:20) получали третичный спирт (1,3 г, 62%).

Растворяли силиловый эфир (1,3 г, 3,1 ммоль) в THF (6 мл) и добавляли уксусную кислоту (40 мкл), а затем TBAF (1 М в THF, 5 мл). Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре и после обычной обработки очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/гексан(1:1)/EtOAc от 95:5 до 50:50), получая первичный спирт (850 мг, 89%).

Стадия 2. Эту стадию выполняли согласно примеру 172, получая целевой азид (790 мг, 87%).

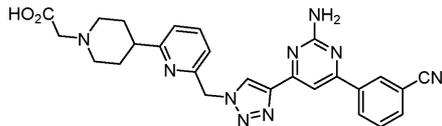
Стадия 3. В смесь алкина (66 мг, 0,3 ммоль) и азиды (100 мг, 0,3 ммоль) в *t*BuOH/H₂O (2:1, 1 мл) добавляли CuSO₄ (2,4 мг) и аскорбат натрия (12 мг). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Неочищенную смесь наносили прямо на силикагель и очищали методом колоночной хроматографии (гексан/EtOAc от 100:0 до 0:100), получая циклоаддукт (160 мг, 96%). Защищенный Boc амин (78 мг) вносили в TFA (0,2 мл) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. После выпаривания летучих веществ получали к TFA-соль амина (77 мг, колич.).

Стадия 4. TFA-соль амина (77 мг) растворяли в THF (1 мл) и добавляли триэтиламин (0,3 мл), а затем этилбромацетат (60 мкл). Полученную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 95:5 до 60:40), получая алкилированный амин (74 мг, колич.). Полученный при этом сложный эфир (65 мг) растворяли в THF (1,5 мл) и добавляли LiOH (1 М, 0,4 мл). После интенсивного перемешивания при 40°C в течение 3 ч реакцию гасили добавлением уксусной кислоты (0,2 мл) и неочищенный продукт наносили прямо на силикагель для очистки на колонке (CH₂Cl₂/MeOH от 100:0 до 70:30), получая целевую кислоту (70 мг, 98%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,96 (brs, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,18-2,90 (m, 4H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,60 (d, J=13,7 Гц, 2H).

MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₅N₉O₃: теор. 512,5, факт. 512,3.

Пример 176. {4-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-1-пиперидил}уксусная кислота

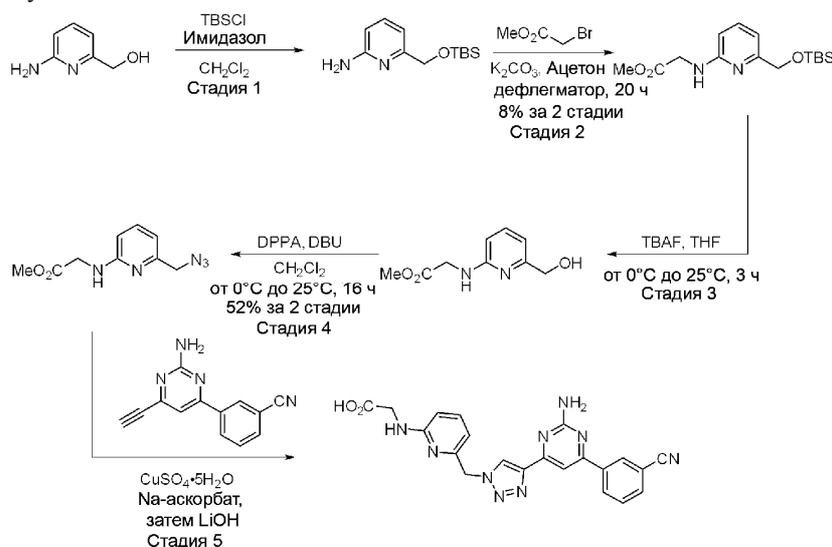


Данное соединение получали аналогично примеру 125 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,55-8,49 (m, 1H), 8,47-8,37 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,75-7,66 (m, 1H), 7,32 (dd, J=7,9, 4,0 Гц, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,11 (d, J=36,7 Гц, 5H), 2,15 (q, J=15,6, 13,3 Гц, 5H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₅N₉O₂: теор. 496,2, факт. 496,3.

Пример 177. [6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридиламино]уксусная кислота



Стадия 1. В раствор аминопиридина (604 мг, 4,06 ммоль) и имидазола (332,3 мг, 4,88 ммоль) в метиленхлориде (8 мл) добавляли TBSCl (736,9 мг, 4,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и упаривали на целите, а полученный неочищенный материал очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, градиент от 20 до 40%). Полученное белое кристаллическое вещество переносили на следующую стадию в предположении выхода в 100%.

Стадия 2. Неочищенный TBS-защищенный продукт из стадии 1 (4,06 ммоль) вносили во флакон, снабженный перегородкой для сброса давления, в который был добавлен K₂CO₃ (673 мг, 4,87 ммоль) и ацетон (3,2 мл). Добавляли метил-бромацетат (384 мкл, 4,06 ммоль) и кипятили раствор с дефлегматором в течение 20 ч. Добавляли еще одну порцию метилбромацетата (192 мкл, 2,03 ммоль) и нагревали реакционную смесь еще в течение 22 ч. После этого реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным NaHCO₃, водный слой трижды экстрагировали этилацетатом, а объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над сульфатом натрия. Полученный раствор упаривали на целите и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, градиент от 0 до 10%). Выход: 100,1 мг (8%, 2 стадии).

Стадия 3. Арилглициновый продукт из стадии 2 (100,1 мг, 0,32 ммоль) растворяли в THF (0,33 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли TBAF (1,0 М в THF, 0,33 мл) одной порцией и доводили раствор до комнатной температуры в течение 1 ч. Затем добавляли насыщенный NaHCO₃ и распределяли реакционную смесь между этилацетатом и водой. Отделяли органический слой, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, упаривали и переносили на следующую стадию без дальнейшей очистки.

Стадия 4. Неочищенный спиртовой продукт из стадии 3 (0,32 ммоль) растворяли в метиленхлориде (0,4 мл) и охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли DPPA (84,5 мкл, 0,39 ммоль) и DBU (58,8 мкл, 0,39 ммоль), нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Полученный раствор упаривали на целите и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, градиент от 0 до 30%). Выход: 37,2 мг (52%, 2 стадии).

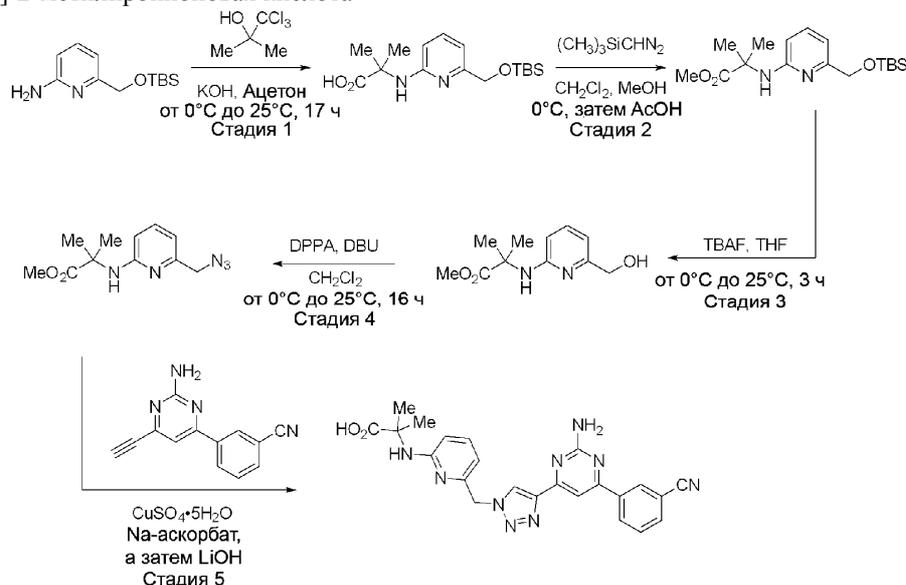
Стадия 5. Проводили реакции циклоприсоединения и гидролиза таким же образом, как в примере 125, получая указанное соединение.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,99 (d, J=7,6 Гц, 1H),

7,81 (s, 1H), 7,73 (dd, J=8,0, 7,6 Hz), 7,44 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,93 (s, 2H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{21}H_{17}N_9O_2$: теор. 428,2, факт. 428,2.

Пример 178. 2-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридиламино]-2-метилпропионовая кислота



Стадия 1. Исходное производное аминопиридина (520 мг, 4,2 ммоль) растворяли в ацетоне (8,4 мл). Добавляли полугидрат 1,1,1-трихлор-2-метил-2-пропанола (1,17 г, 6,3 ммоль) и охлаждали раствор до 0°C. В холодный раствор добавляли порошкообразный KOH (939 мг, 16,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при 0°C и еще 16 ч при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили 2 мл AcOH, упаривали и опять растворяли в метаноле. Раствор фильтровали и упаривали на целите. Полученный неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (метанол/метилхлорид, градиент от 0 до 10%) в виде желтого масла.

Стадия 2. Полученную карбоксилоту (457 мг, 1,41 ммоль) растворяли в метилхлориде (5,6 мл) и метаноле (1,4 мл) и охлаждали до 0°C. В холодный раствор по каплям добавляли триметилсилилдиазометан (1,75 мл, 3,5 ммоль). По завершении добавления реакцию гасили AcOH, упаривали и опять растворяли в метилхлориде, а затем упаривали на целите. Полученный неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, градиент от 5 до 10%).

Стадия 3. Карбоксилатный эфир из стадии 2 (206 мг, 0,61 ммоль) растворяли в THF (6,1 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли TBAF (1,0 М в THF, 0,61 мл, 0,61 ммоль) при 0°C и доводили реакционную смесь до комнатной температуры. После перемешивания в течение 1 ч реакцию гасили насыщенным $NaHCO_3$, распределяли между этилацетатом и H_2O . Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный продукт переносили на следующую стадию без дальнейшей очистки.

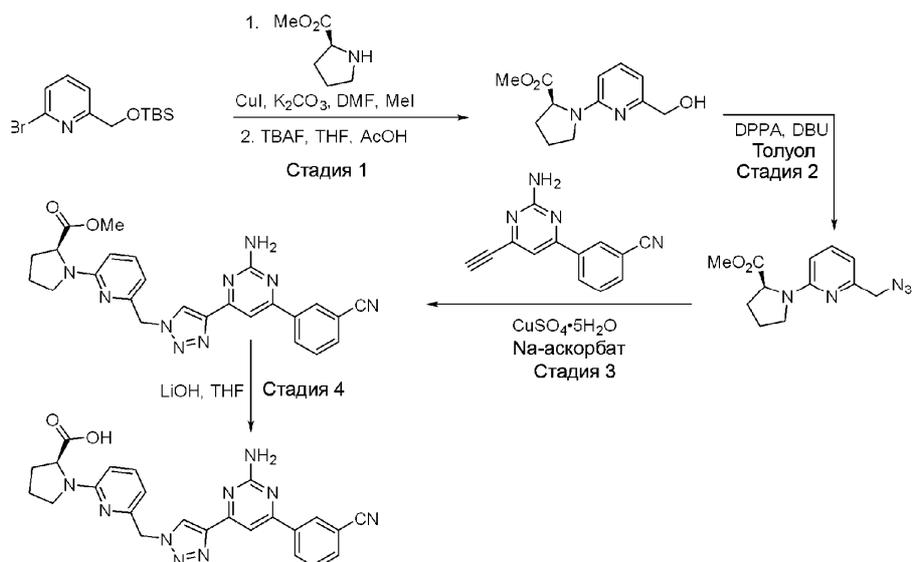
Стадия 4. Бензиловый спирт из стадии 3 (136 мг, 0,61 ммоль) растворяли в метилхлориде (6,1 мл) и охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли DPPA (158 мкл, 0,72 ммоль) и DBU (110 мкл, 0,72 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 40°C. Через 24 ч реакционную смесь упаривали на целите и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, градиент от 0 до 30%).

Стадия 5. Проводили реакции циклоприсоединения и гидролиза таким же образом, как в примере 125, получая указанное соединение.

1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,68 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,6, 7,1 Гц, 1H), 6,62 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,49 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 1,49 (s, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{21}N_9O_2$: теор. 456,2, факт. 456,3.

Пример 179. (S)-1-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота



Стадия 1. Смесь бромиды (2,33 г, 7,75 ммоль) и амина (2,0 г, 15,5 ммоль) вместе с CuI (296 мг, 20 мол.%) и K₂CO₃ (2,14 г, 15,5 ммоль) вносили в DMF (7,8 мл). Полученную смесь перемешивали 2 ч при 90°C, а затем охлаждали до комнатной температуры, после чего добавляли метилиодид (965 мкл, 15,5 ммоль). Смесь перемешивали еще 2 ч. После обычной обработки (H₂O/EtOAc) остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 90:10 до 80:20), получая конъюгированный продукт (1,65 г, 61%).

Полученный выше продукт (1,65 г, 4,7 ммоль) растворяли в THF (4 мл) и добавляли уксусную кислоту (40 мкл), а затем TBAF (1M в THF, 6 мл). Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре и после обычной обработки очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/гексан(1:1)/EtOAc от 95:5 до 50:50), получая первичный спирт (730 мг, 66%).

Стадия 2. Синтезировали производное азиды аналогично стадии 5 из примера 1, используя полученное выше производное спирта (380 мг, 1,6 ммоль). После очистки методом хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 100:0 до 85:15) получали требуемый продукт (330 мг, 79%).

Стадия 3. Синтезировали (S)-1-[6-({4-[2-амино-6-(m-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоксилат таким же образом, как на стадии 6 из примера 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,46 (s, 1H), 8,35 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,58 (dd, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=7,6 Гц, 1H), 6,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,26 (brs, 2H), 4,54 (dd, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 2,41-2,08 (m, 3H).

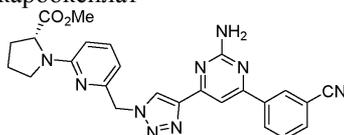
MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₃N₉O₂: теор. 482,2, факт. 482,3.

Стадия 4. В раствор (S)-1-[6-({4-[2-амино-6-(m-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоксилата (80 мг, 0,17 ммоль) в THF (1 мл) добавляли водный раствор LiOH (0,35 мл, 1 M). Полученную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем гасили добавлением уксусной кислоты (избыток) и упаривали на диоксиде кремния. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH от 100:0 до 90:10), получая требуемую кислоту (40 мг, 52%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,38 (brs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=7,7 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (dd, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=7,9 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,45 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,35 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,53-3,30 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,06-1,84 (m, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₁N₉O₂: теор. 468,2, факт. 468,3.

Пример 180. (R)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(m-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоксилат



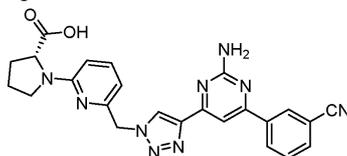
Данное соединение синтезировали аналогично примеру 179.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,46 (s, 1H), 8,35 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,58 (dd, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=7,6 Гц, 1H), 6,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,26 (brs, 2H), 4,54 (dd, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,64-3,56 (m, 1H),

3,50-3,36 (m, 1H), 2,41-2,08 (m, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₃N₉O₂: теор. 482,4, факт. 482,3.

Пример 181. (R)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота

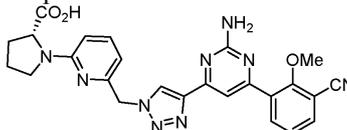


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 179.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=7,7 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (dd, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=7,9 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,45 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,35 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,53-3,30 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,06-1,84 (m, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₁N₉O₂: теор. 468,2, факт. 468,3.

Пример 182. (R)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(3-циано-2-метоксифенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота

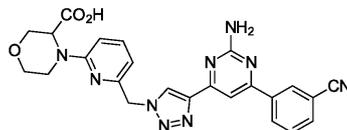


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 179.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 11,93 (brs, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,15 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=7,8, 8,0 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=7,8, 8,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,51 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,28 (brs, 2H), 5,61 (d, J=14,7 Гц, 1H), 5,56 (d, J=14,7 Гц, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,61-3,41 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,22-1,99 (m, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₃N₉O₃: теор. 498,2, факт. 498,4.

Пример 183. 4-[6-({4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-3-морфолинкарбоновая кислота

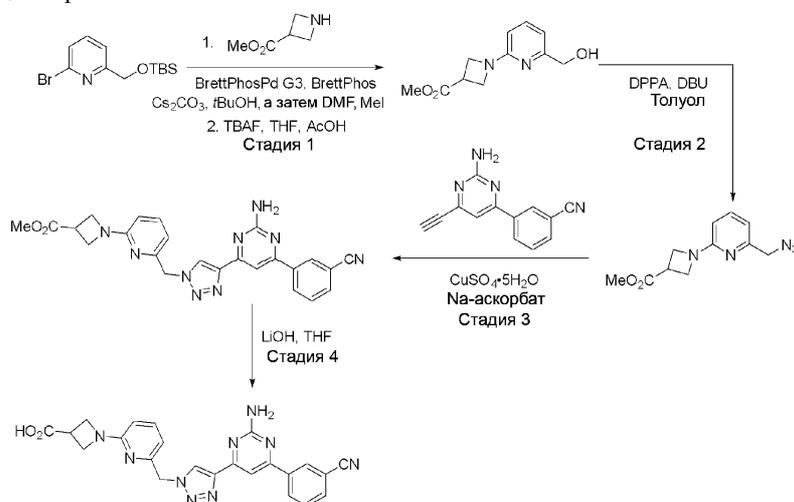


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 179.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,72 (brs, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,73 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,54 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,61 (s, 3H), 4,86 (s, 1H), 4,25 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,90 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,85-3,39 (m, 3H), 3,26-3,11 (m, 1H).

MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₁N₉O₃: теор. 484,2, факт. 484,3.

Пример 184. 1-[6-({4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-3-азетидинкарбоновая кислота



Стадия 1. Смесь амина (690 мг, 6 ммоль), бромида (1,51 г, 5 ммоль), Cs₂CO₃ (2,44 г, 7,5 ммоль), BrettPhosPd G3 (180 мг, 4 мол.%) и BrettPhos (107 мг, 4 мол.%) в дегазированном tBuOH (12 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли DMF

(3 мл), а затем MeI (373 мкл, 6 ммоль). Полученную смесь перемешивали еще 4 ч. После обычной обработки и хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 95:5 до 85:15) получали конъюгированный продукт (180 мг, 10%).

Растворяли силиловый эфир (180 мг, 0,5 ммоль) в THF (1 мл) и добавляли уксусную кислоту (10 мкл), а затем TBAF (1 М в THF, 1,5 мл). Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре и после обычной обработки очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/гексан(1:1)/EtOAc от 95:5 до 50:50), получая первичный спирт (108 мг, колич.).

Стадия 2. Синтезировали производное азида аналогично стадии 5 из примера 1, используя полученный выше спирт (90 мг, 68%).

Стадия 3. Синтезировали метил-1-[6-(4-[2-амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-азетидинкарбоксилат таким же образом, как на стадии 6 из примера 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 6,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,26-4,11 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,65-3,48 (m, 1H).

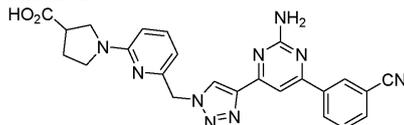
MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₁N₉O₂: теор. 468,2, факт. 468,2.

Стадия 4. Проводили гидролиз метил-1-[6-(4-[2-амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-азетидинкарбоксилата с помощью LiOH, получая указанное соединение.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=7,9, 7,2 Гц, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,49 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,36 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,62 (s, 3H), 4,06 (dd, J=8,4, 5,8 Гц, 2H), 3,93 (dd, J=8,4, 5,8 Гц, 2H), 3,48 (tt, J=8,4, 5,8 Гц, 2H).

MS [M+H]⁺ для C₂₃H₁₉N₉O₂: теор. 454,2, факт. 454,3.

Пример 185. 1-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-пирролидинкарбоновая кислота

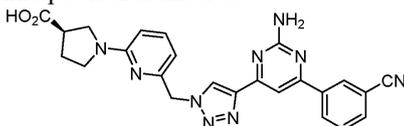


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 184.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 6,87 (brs, 2H), 6,43 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,39 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,62-3,20 (m, 5H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,20-2,02 (m, 2H).

MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₁N₉O₂: теор. 468,4, факт. 468,3.

Пример 186. (R)-1-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-пирролидинкарбоновая кислота

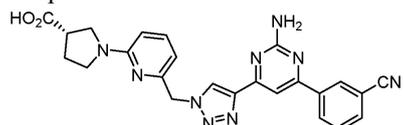


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 184.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44 (brs, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 6,87 (brs, 2H), 6,43 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,39 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,62-3,20 (m, 5H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,20-2,02 (m, 2H).

MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₁N₉O₂: теор. 468,2, факт. 468,3.

Пример 187. (S)-1-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-пирролидинкарбоновая кислота

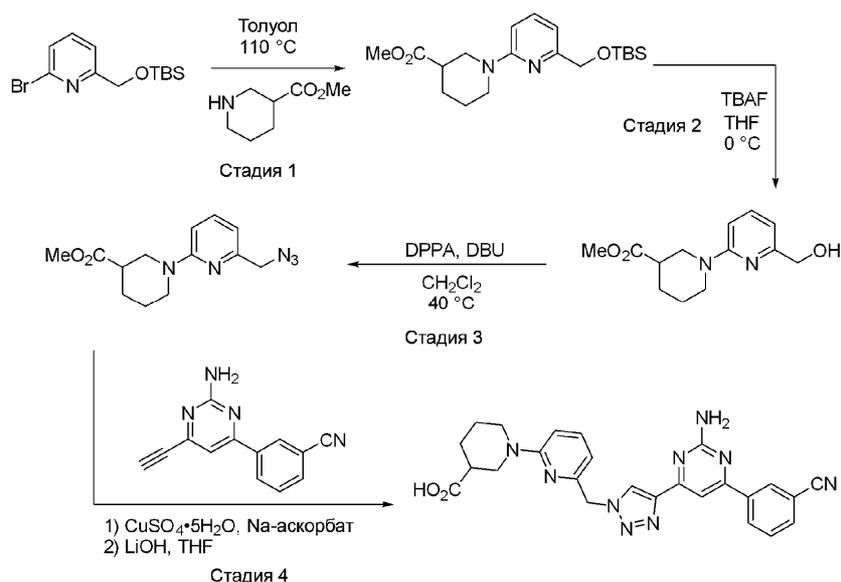


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 184.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44 (brs, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 6,87 (brs, 2H), 6,43 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,39 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,62-3,20 (m, 5H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,20-2,02 (m, 2H).

MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₁N₉O₂: теор. 468,2, факт. 468,3.

Пример 188. 1-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-пиперидинкарбоновая кислота



Стадия 1. Смесь производного бромпиридина (1,51 г, 5,00 ммоль) и метилпиперидин-3-карбоксилата (1,07 г, 7,50 ммоль) в толуоле (2,5 мл) перемешивали при 110°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали, добавляли насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали смесь этилацетатом (3×20 мл). Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в CH_2Cl_2), получая требуемый продукт в виде прозрачного масла (481 мг; 26%).

Стадия 2. В раствор продукта из стадии 1 (481 мг, 1,32 ммоль) в THF (2,9 мл) при 0°C по каплям добавляли TBAF (1,45 мл, 1,45 ммоль, 1 М в THF). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Смесь упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в CH_2Cl_2), получая требуемый продукт.

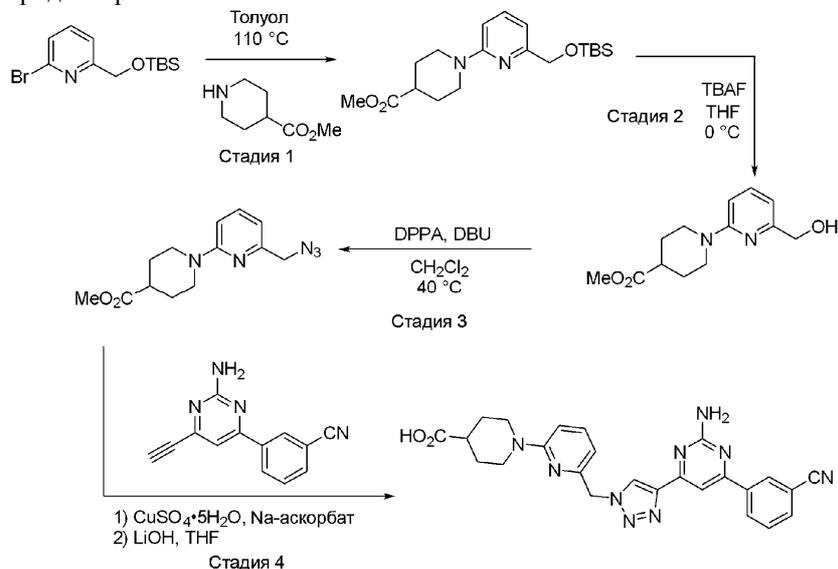
Стадия 3. В раствор продукта из стадии 2 и DPPA (341 мкл, 1,58 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,3 мл) добавляли DBU (236 мкл, 1,58 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 14 ч. Смесь упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в CH_2Cl_2), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (144 мг; 40%, 2 стадии).

Стадия 4. Синтезировали продукт таким же образом, как в примере 125: желтое твердое вещество (12 мг, 8%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,32 (brs, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,74 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,80 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,27 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,07-2,86 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,71-1,52 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 1H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 482,2, факт. 482,3.

Пример 189. 1-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-4-пиперидинкарбоновая кислота



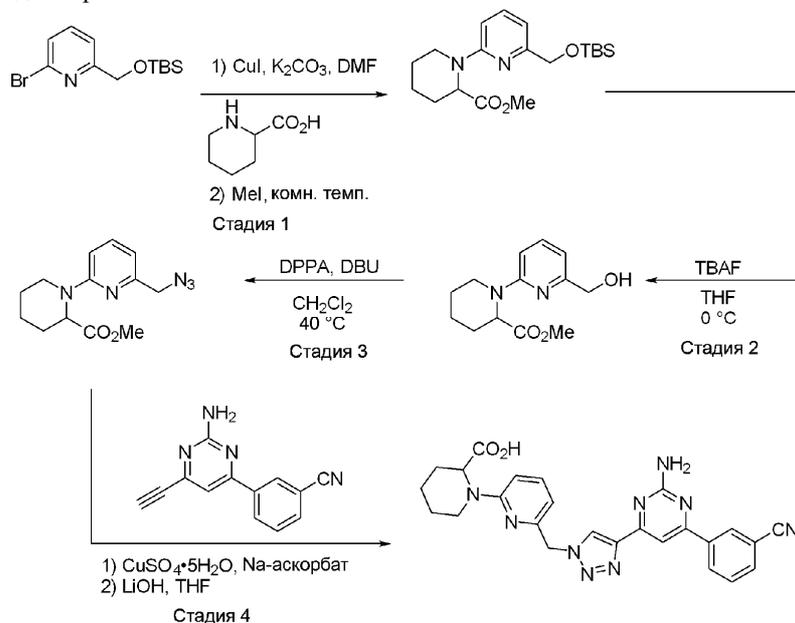
Стадии 1-3. Синтезировали азид таким же образом, как в примере 188: бесцветное масло (154 мг, 11%, 3 стадии).

Стадия 4. Синтезировали продукт таким же образом, как в примере 125: желтое твердое вещество (12 мг, 19%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,15 (d, $J=13,1$ Гц, 2H), 2,90 (t, $J=12,1$ Гц, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 1,82 (d, $J=13,1$ Гц, 2H), 1,46 (q, $J=11,4$ Гц, 2H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 482,2, факт. 482,3.

Пример 190. 1-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-2-пиперидинкарбоновая кислота



Стадия 1. Смесь производного бромпиридина (3,02 г, 10,0 ммоль), пиперидиновой кислоты (2,58 г, 20,0 ммоль), йодида меди(I) (380 мг, 2,00 ммоль), K_2CO_3 (2,74 г, 20,0 ммоль) и DMF (10 мл) в атмосфере азота перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, по каплям добавляли метилиодид и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 14 ч. Добавляли этилацетат (100 мл), органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (4×75 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в CH_2Cl_2), получая требуемый продукт в виде прозрачного масла (778 мг; 21%).

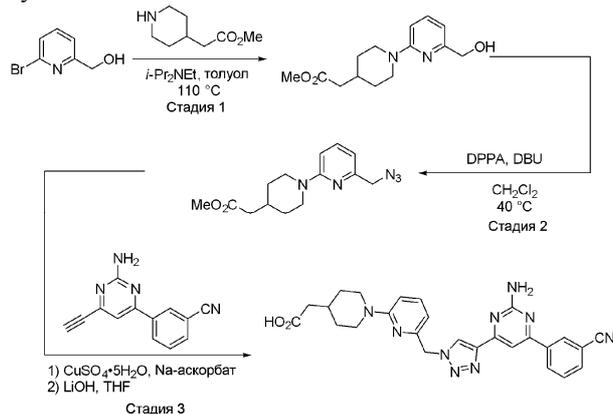
Стадии 2, 3. Синтезировали азид таким же образом, как в примере 188: бесцветное масло (354 мг, 60% за 2 стадии).

Стадия 4. Синтезировали продукт таким же образом, как в примере 125: желтое твердое вещество (40 мг, 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,55 (brs, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,74 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,02 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,00 (t, $J=12,6$ Гц, 1H), 2,16 (d, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,81-1,53 (m, 3H), 1,52-1,35 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 1H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 482,2, факт. 482,3.

Пример 191. 1-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-4-пиперидил}уксусная кислота



Стадия 1. Смесь производного бромпиридина (1,88 г, 10,0 ммоль), метил-4-пиперидилацетата (1,57 г, 10,0 ммоль), диизопропилэтиламина (2,61 мл, 15,0 ммоль) и толуола перемешивали при 110°C в течение 2 дней. Смесь упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в CH₂Cl₂), получая требуемый продукт, который использовали непосредственно на следующей стадии.

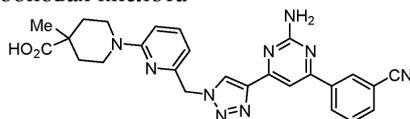
Стадия 2. Синтезировали азид таким же образом, как в примере 188, получая продукт в виде желтого масла (284 мг, 10%, 2 стадии).

Стадия 3. Синтезировали продукт таким же образом, как в примере 125: белое твердое вещество (92 мг, 62%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,05 (brs, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,99 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,45 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,23 (d, J=13,0 Гц, 2H), 2,75 (t, J=12,8, 2,6 Гц, 2H), 2,14 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,68 (d, J=12,9 Гц, 2H), 1,11 (q, J=12,8, 11,8 Гц, 2H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₆N₉O: теор. 496,2, факт. 496,4.

Пример 192. 1-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-4-метил-4-пиперидинкарбоновая кислота

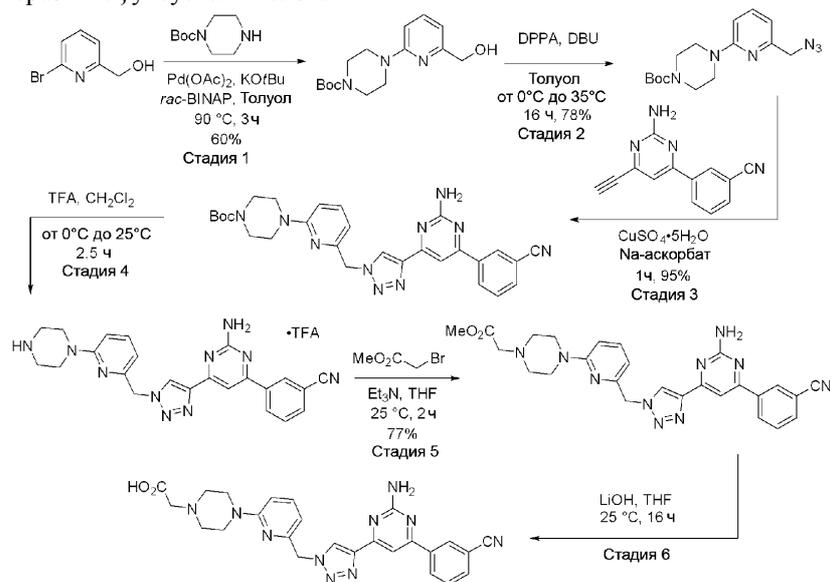


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 191.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,36 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (t, J=1,7 Гц, 1H), 8,47 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,99 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=8,6, 7,2 Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,78 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,47 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,84 (d, J=13,6 Гц, 2H), 3,14-3,04 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 2H), 1,12 (s, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₆N₉O: теор. 496,2, факт. 496,3.

Пример 193. 4-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-1-пиперазинил}уксусная кислота



Стадия 1. В раствор бромпиридина (3,0 г, 16,0 ммоль), 1-Вос-пиперазина (2,48 г, 13,3 ммоль) в толуоле (32 мл) добавляли K₂CO₃ (2,24 г, 20,0 ммоль), а затем рацемический BINAP (165,6 мг, 0,266 ммоль) и Pd(OAc)₂ (29,9 мг, 133 ммоль). Раствор продували азотом в течение 1 мин, запечатывали и нагревали до 90°C в течение 2,5 ч. Реакционный раствор упаривали на целите и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/[гексан:CH₂Cl₂ 1:1], градиент от 10 до 50%).

Стадия 2. Полученный бензиловый спирт (1,0 г, 3,4 ммоль) растворяли в толуоле (4,3 мл) и охлаждали до 0°C, затем последовательно добавляли DPPA (0,89 мл, 4,1 ммоль) и DBU (0,62 мл, 4,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 35°C и перемешивали в течение 16 ч. После этого реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, собирали органический слой и упаривали на целите. Полученный неочищенный материал очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (5% этилацетат в гексане).

Стадия 3. Полученный бензилазид (79,5 мг, 0,25 ммоль), арилалкин (55,1 мг, 0,25 ммоль), CuSO₄ пентагидрат (6,2 мг, 0,025 ммоль) и аскорбат Na (10 мг, 0,05 ммоль) смешивали в t-BuOH/H₂O 2:1 (1,0 мл) и метилхлориде (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч, а затем упаривали на целите. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилаце-

тат/[гексан:CH₂Cl₂ 1:1], градиент от 0 до 100%).

Стадия 4. Триазоловый продукт из стадии 3 (127,7 мг, 0,24 ммоль) растворяли в метилеихлориде (1,2 мл) и охлаждали до 0°C, а затем по каплям добавляли TFA (1,2 мл). Раствор вынимали из охлаждающей бани и доводили до комнатной температуры с перемешиванием в течение 2,5 ч. Полученный раствор упаривали и переносили на следующую стадию без дальнейшей очистки.

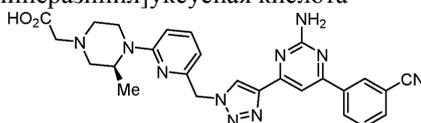
Стадия 5. Продукт в виде соли трифторацетата (130,9 мг, 0,24 ммоль) растворяли в THF (0,3 мл) и добавляли триэтиламин (0,198 мл, 1,42 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь распределяли между насыщенным NaHCO₃ и этилацетатом. Собирали органическую фазу, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия и упаривали на целите. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (метанол/метилеихлорид от 0,5 до 5%).

Стадия 6. В раствор метилового эфира (93,7 мг, 0,18 ммоль) в THF (0,9 мл) добавляли LiOH (водн., 3 М, 0,061 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, а затем упаривали досуха. Полученное твердое вещество растворяли в 1 мл H₂O и добавляли 1н. HCl (0,368 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин, а затем замораживали и лиофилизировали, получая указанное соединение.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,46 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,98 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (dd, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,6, 7,3 Гц, 1H), 6,94 (brs, 2H), 6,89 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,64 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,44 (brs, 8H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₄N₁₀O₂: теор. 497,2, факт. 497,3.

Пример 194. [(S)-4-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-3-метил-1-пиперазинил]уксусная кислота



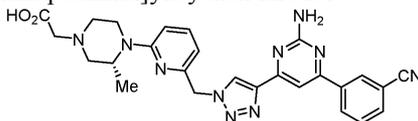
Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 193.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,37 (brs, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,00 (d, J=7,7, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=8,6, 7,3 Гц, 1H), 7,01 (brs, 2H), 6,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,63 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,74 (brs, 1H), 4,26-4,05 (m, 2H), 3,61-3,45 (m, 3H), 3,26-3,11 (m, 3H), 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺

для C₂₆H₂₆N₁₀O₂: теор. 511,2, факт. 511,3.

Пример 195. [(R)-4-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-3-метил-1-пиперазинил]уксусная кислота

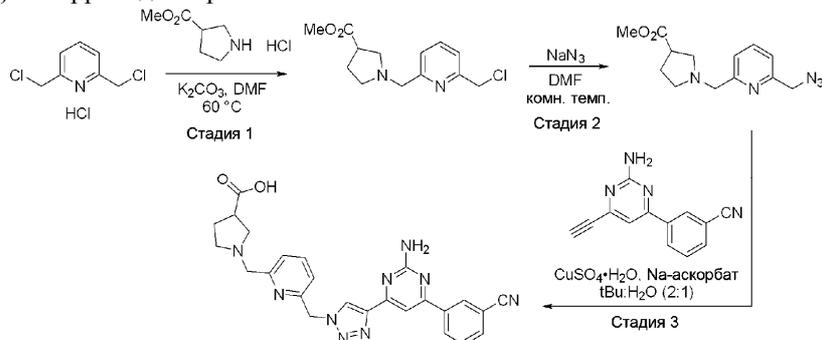


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 193.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J=7,7, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=8,6, 7,3 Гц, 1H), 6,96 (brs, 2H), 6,82 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,63 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,73 (brs, 1H), 4,26-4,05 (m, 2H), 3,61-3,45 (m, 3H), 3,25-3,11 (m, 3H), 1,18 (d, J=6,7 Гц, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₆N₁₀O₂: теор. 511,2, факт. 511,3.

Пример 196. 1-{{6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил}метил}-3-пирролидинкарбоновая кислота



Стадия 1. В смесь производного дихлорметил-пиридина (1,0 г, 4,7 ммоль) и HCl-соли пирролидин-3-метилкарбоксилата в 10 мл DMF добавляли K₂CO₃ (2,6 г, 18,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 10 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры отфильтровывали твердые вещества, а неочищенный продукт (в виде раствора в DMF) использовали на следующей стадии без до-

полнительной очистки.

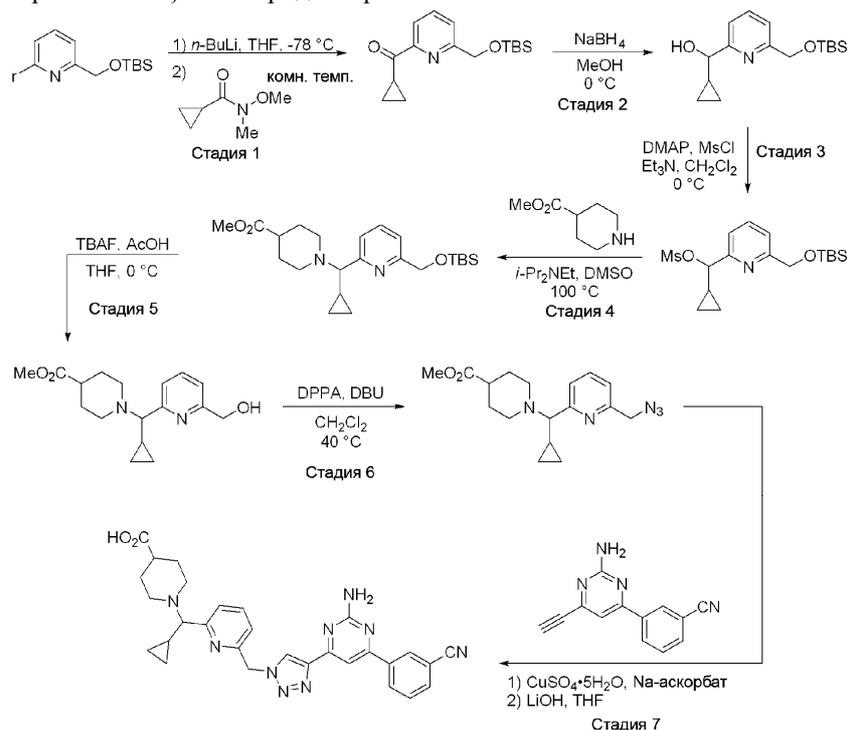
Стадия 2. В неочищенный продукт из стадии 1 (в виде раствора в DMF) добавляли NaN_3 (336 мг, 5,2 ммоль) и перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 30 мл EtOAc , а затем промывали H_2O (5×30 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле, получая требуемый азид (582 мг, 45% за 2 стадии).

Стадия 3. Синтезировали указанное соединение аналогично примеру 125.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,76 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,44 (dd, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 8,03-7,91 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,47 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,89 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 3,74 (m, 6H), 2,05 (m, 1H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 482,2, факт. 482,3.

Пример 197. 1- $\{[6-(\{4-[2\text{-Амино-6-(м-цианофенил)-4\text{-пиримидинил]-1H-1,2,3\text{-триазол-1-ил}\}\text{метил}-2\text{-пиридил]циклопропилметил}\}-4\text{-пиперидинкарбоновая кислота}$



Стадия 1. В раствор производного бромпиридина (6,05 г, 20,0 ммоль) в THF (80 мл) при -78°C по каплям добавляли *n*-бутиллитий (8,4 мл, 21,0 ммоль, 2,5 М в гексане). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и по каплям при той же температуре добавляли раствор *N*-метокси-*N*-метилциклопропанамид (2,84 г, 22,0 ммоль) в THF (20 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры более 14 ч и гасили насыщ. водным NH_4Cl . Добавляли этилацетат (100 мл) и промывали органическую фазу насыщенным раствором NaCl и сушили над MgSO_4 . Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт в виде желтого масла (4,14 г; 71%).

Стадия 2. В раствор продукта из стадии 1 (1,33 г, 4,55 ммоль) в MeOH (23 мл) при 0°C добавляли NaBH_4 (190 мг, 5,00 ммоль) несколькими порциями. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли насыщ. NH_4Cl , органические слои экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и сушили над Na_2SO_4 , получая требуемый продукт, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3. В раствор продукта из стадии 2, DMAP (56 мг, 0,455 ммоль), Et_3N (955 мкл, 6,85 ммоль) и с 9 мл при 0°C по каплям добавляли MsCl (387 мкл, 5,00 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и упаривали, получая требуемый продукт, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4. Смесь продукта из стадии 3, метилпиперидин-4-карбоксилата (716 мг, 5,00 ммоль), диизопропилэтиламина (1,59 мл, 9,10 ммоль) и DMSO (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали, добавляли этилацетат (100 мл) и промывали органическую фазу насыщенным раствором NaCl (4×100 мл). Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в CH_2Cl_2), получая требуемый продукт в виде коричневого масла (152 мг; 8% за 3 стадии).

Стадии 5-6. Синтезировали азид таким же образом, как в примере 79, только на стадии деблокирования TBAF включали AcOH (25 мкл, 0,436 ммоль): коричневое масло (69 мг, 58% за 2 стадии).

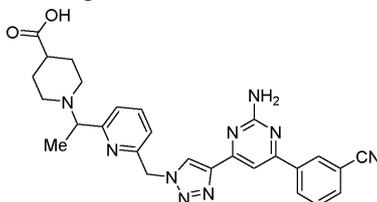
Стадия 7. Синтезировали продукт таким же образом, как в примере 125: белое твердое вещество

(43 мг, 38%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,35 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 2,77 (d, $J=10,6$ Гц, 2H), 2,34 (s, 4H), 1,99-1,82 (m, 3H), 1,77 (s, 2H), 1,70 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,47 (q, $J=11,4$ Гц, 2H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 536,2, факт. 536,3.

Пример 198. 1-{1-[6-({4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил}-4-пиперидинкарбоновая кислота

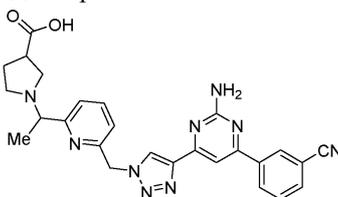


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 197.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,45 (dd, $J=8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,36 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 3,53 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,89 (t, $J=11,1$ Гц, 2H), 1,70-1,53 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,22 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 510,2, факт. 510,3.

Пример 199. 1-{1-[6-({4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил}-3-пирролидинкарбоновая кислота

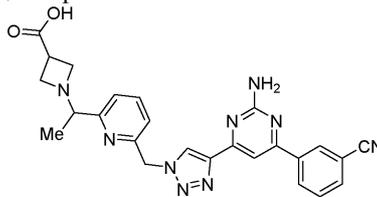


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 197.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,81-7,69 (m, 3H), 7,37 (dd, $J=7,9, 3,4$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=7,7, 4,0$ Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,99-1,84 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,23 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 496,2, факт. 496,3.

Пример 200. 1-{1-[6-({4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил}-3-азетидинкарбоновая кислота

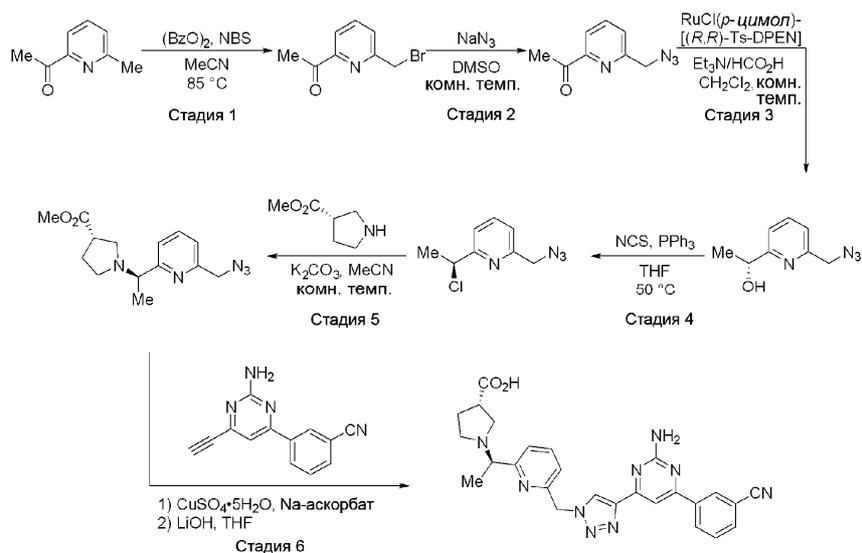


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 197.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,57 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,50-8,42 (m, 1H), 7,97 (dd, $J=7,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,81-7,67 (m, 3H), 7,32 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,95 (t, $J=7,1$ Гц, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,05 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 482,2, факт. 482,3.

Пример 201. (S)-1-[(R)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил]-3-пирролидинкарбоновая кислота



Стадия 1. Смесь 2-ацетил-6-метилпиридина (20,0 г, 148 ммоль), бензоилпероксида (4,78 г, 14,8 ммоль, 75% в воде), NBS (29,0 г, 163 ммоль) и ацетонитрила (300 мл) в атмосфере азота перемешивали при 85°C в течение 19 ч. Смесь охлаждали, добавляли 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (водн.) и удаляли ацетонитрил при пониженном давлении. Добавляли воду (100 мл) и насыщ. водный $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, экстрагировали смесь этилацетатом (2×200 мл) и сушили органическую фазу над Na_2SO_4 . Неочищенный материал очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% EtOAc в гексане), получая смесь требуемого продукта и 2-ацетил-6-метилпиридина (молярное соотношение 4:1, соответственно) в виде желтого масла (19,98 г; 68%).

Стадия 2. Смесь материала из стадии 1, азид натрия (7,88 г, 121 ммоль) и DMSO (101 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли этилацетат (500 мл). Органическую фазу промывали водой (4×300 мл), насыщенным раствором NaCl (300 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (13,8 г; 97%).

Стадия 3. В триэтиламин (13,6 мл) при 0°C по каплям добавляли муравьиную кислоту (8,0 мл). Смесь дегазировали, а затем добавляли продукт из стадии 2 (1,76 г, 10,0 ммоль), $\text{RuCl}(\text{p-цимол})\text{-}[(\text{R,R})\text{-Ts-DPEN}]$ (64 мг, 0,100 ммоль) и CH_2Cl_2 (2,7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и упаривали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 40% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (1,52 г; 85%).

Стадия 4. В раствор NCS (1,48 г, 11,1 ммоль) в THF (21 мл) при 0°C добавляли раствор трифенилфосфина (2,91 г, 11,1 ммоль) в THF (21 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли раствор продукта из стадии 3 (1,52 г, 8,53 ммоль) в THF (2 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч и упаривали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (1,28 г; 77%).

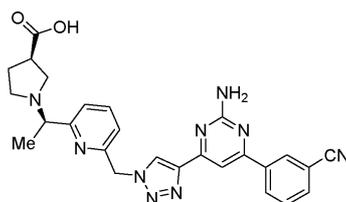
Стадия 5. Смесь продукта из стадии 4 (295 мг, 1,50 ммоль), (S)-метил-пирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида (745 мг, 4,50 ммоль), K_2CO_3 (1,24 г, 9,00 ммоль) и ацетонитрила (1,5 мл) перемешивали при 60°C в течение 14 ч. Добавляли воду (20 мл), экстрагировали неочищенный продукт этилацетатом (2×20 мл) и упаривали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH в CH_2Cl_2), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (419 мг; 97%).

Стадия 6. Синтезировали указанное соединение аналогично примеру 125: коричневое твердое вещество (111 мг, 72%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,74 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 3,45-3,34 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,41-2,29 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,26 (d, $J=4,2$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 496,2, факт. 496,3.

Пример 202. (R)-1-[(R)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил]-3-пирролидинкарбоновая кислота

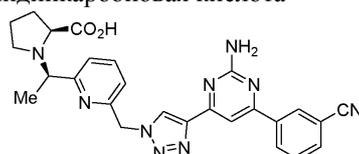


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,03-7,95 (m, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,75 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 3,47-3,35 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₆N₉O₂: теор. 496,2, факт. 496,3.

Пример 203. (S)-1-[(R)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил]-2-пирролидинкарбоновая кислота

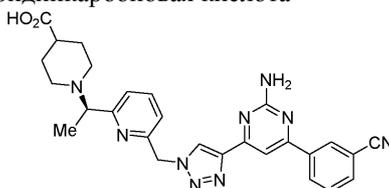


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,89 (brs, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,25 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,76-2,61 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 2H), 1,68-1,48 (m, 2H), 1,36 (d, J=6,8 Гц, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₅N₉O₂: теор. 496,2, факт. 496,3.

Пример 204. 1-[(R)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил]-4-пиперидинкарбоновая кислота

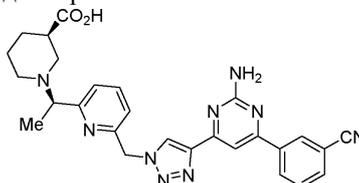


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,06-7,93 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 4,65-4,53 (m, 1H), 3,62-3,46 (m, 1H), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 1H), 2,74-2,57 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 1,98-1,69 (m, 4H), 1,57 (d, J=6,7 Гц, 3H).

LC-MS: время удержания 3,25 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₇H₂₈N₉O₂: теор. 510,2, факт. 510,3.

Пример 205. (R)-1-[(R)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил]-3-пиперидинкарбоновая кислота

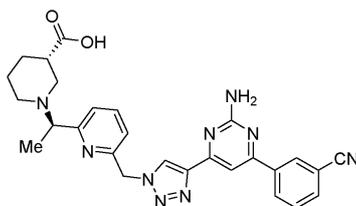


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,06-7,92 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,99 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 1H), 3,06-2,83 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,58 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,39-1,24 (m, 1H).

LC-MS: время удержания 2,35 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₇H₂₈N₉O₂: теор. 510,2, факт. 510,3.

Пример 206. (S)-1-[(R)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил]-3-пиперидинкарбоновая кислота

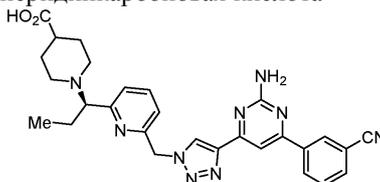


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41-8,35 (m, 1H), 7,94 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,87-7,79 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,79 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,63 (d, $J=4,5$ Гц, 3H), 1,53 (m, 1H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 510,2, факт. 510,3.

Пример 207. 1-[(R)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]пропил]-4-пиперидинкарбоновая кислота

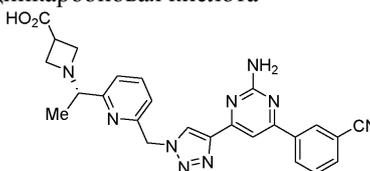


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=7,8$, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,22 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,88 (brs, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,79-2,59 (m, 2H), 1,95-1,28 (m, 8H), 0,66 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 524,2, факт. 524,4.

Пример 208. 1-[(S)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил]-3-азетидинкарбоновая кислота

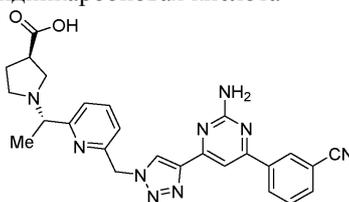


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,04-8,95 (brm, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,02-7,89 (m, 3H), 7,75 (dd, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,85-4,73 (m, 1H), 4,54-4,38 (m, 2H), 4,22-4,09 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 0,5H), 3,59-3,49 (m, 0,5H), 1,53 (d, $J=6,3$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 482,2, факт. 482,3.

Пример 209. (R)-1-[(S)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил]-3-пирролидинкарбоновая кислота

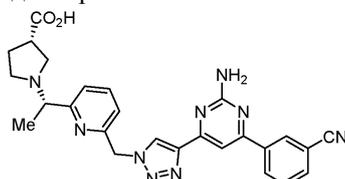


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 5,93-5,78 (m, 2H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,32-2,97 (m, 4H), 2,30-2,14 (m, 2H), 1,60 (d, $J=5,3$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 496,2, факт. 496,3.

Пример 210. (S)-1-[(S)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил]-3-пирролидинкарбоновая кислота

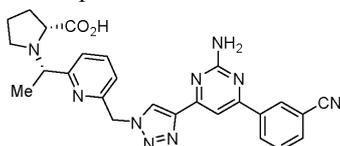


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,53 (brs, 1H), 8,67-8,61 (m, 2H), 8,19 (brs, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,77 (brs, 1H), 7,60 (brs, 1H), 7,49 (brs, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,29-3,16 (m, 1H), 2,50-2,29 (m, 2H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 496,2, факт. 496,3.

Пример 211. (R)-1-[(S)-1-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]этил]-2-пирролидинкарбоновая кислота



Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,90 (brs, 2H), 5,85 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 5,79 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,26 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,06-2,90 (m, 1H), 2,64 (q, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,37 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 496,2, факт. 496,3.

Пример 212. (R)-1-[(S)-1-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]этил]-3-пиперидинкарбоновая кислота

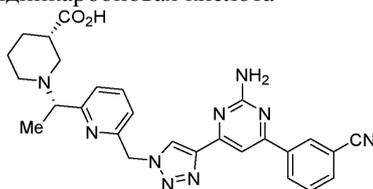


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,43 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,97-6,82 (brs, 2H), 5,93 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 1H), 3,06-2,83 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,58 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,39-1,24 (m, 1H).

LC-MS: время удержания 2,27 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 510,2, факт. 510,4.

Пример 213. (S)-1-[(S)-1-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]этил]-3-пиперидинкарбоновая кислота

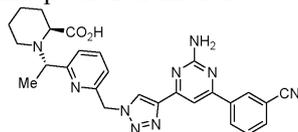


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89-8,85 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,73 (dd, $J=7,9, 7,9$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,96 (brs, 2H), 5,91 (s, 2H), 4,64 (brs, 1H), 3,66-3,63 (m, 0,5H), 3,54-3,51 (m, 0,5H), 3,32-3,30 (m, 0,5H), 3,18-3,14 (m, 0,5H), 1,89-1,67 (m, 3H), 1,60-1,58 (m, 3H), 1,39-1,21 (m, 1H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 510,2, факт. 510,3.

Пример 214. (S)-1-[(S)-1-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]этил]-2-пиперидинкарбоновая кислота

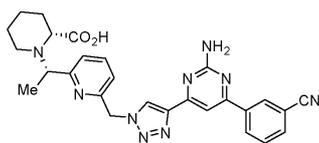


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,48-8,41 (m, 1H), 8,39-8,27 (m, 1H), 7,93 (td, $J=7,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,80 (dq, $J=7,7, 1,1$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,55-7,44 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,35-3,23 (m, 1H), 3,21-2,81 (m, 1H), 2,20-2,04 (m, 1H), 2,00-1,74 (m, 1H), 1,73-1,32 (m, 8H).

LC-MS: время удержания 2,32 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 510,2, факт. 510,4.

Пример 215. (R)-1-[(S)-1-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]этил]-2-пиперидинкарбоновая кислота

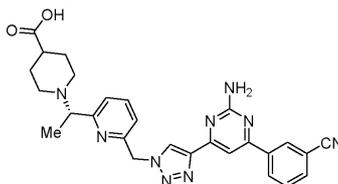


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=7,8$, 7,8 Гц, 1H), 7,83 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (dd, $J=7,8$, 7,8 Гц, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 5,92 (s, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 510,2, факт. 510,3.

Пример 216. 1-[(S)-1-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]этил]-4-пиперидинкарбоновая кислота

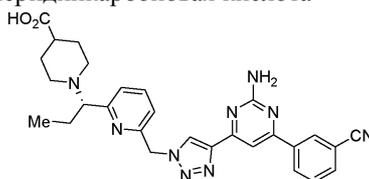


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,63-8,53 (m, 1H), 8,46 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 4H), 1,56 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 510,2, факт. 510,3.

Пример 217. 1-[(S)-1-[6-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]пропил]-4-пиперидинкарбоновая кислота

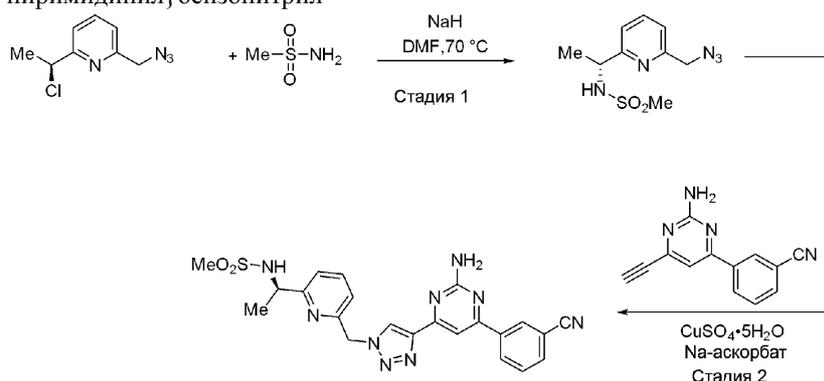


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 201.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=7,8$, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,22 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,88 (brs, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,79-2,59 (m, 2H), 1,95-1,28 (m, 8H), 0,66 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_2$: теор. 524,2, факт. 524,4.

Пример 218. м-[6-[1-(6-[1-(Метилсульфониламино)этил]-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-амино-4-пиримидинил}бензонитрил



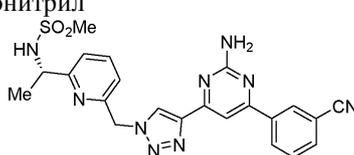
Стадия 1. В охлаждаемый льдом раствор метансульфонамида (68,2 мг, 0,717 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (0,2 мл) добавляли NaH (60% дисперсия в масле, 29 мг, 0,717 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Добавляли раствор производного 2-[(S)-1-хлорэтил]-6-(азидометил)пиридина (пример 201, стадия 4, 70,5 мг, 0,358 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,2 мл) и нагревали полученную смесь до 70°C и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили остаточный NaH добавлением H_2O . Смесь экстрагировали EtOAc (3×3 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), получая продукт (23,3 мг, выход 25%).

Стадия 2. Выполняли так же, как в примере 1 (стадия б).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,52-8,41 (m, 2H), 8,35-8,28 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80-7,68 (m, 2H), 7,60 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 5,84-5,76 (m, 1H), 5,73 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 5,27 (s, 3H), 4,75 (p, $J=7,1$ Гц, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,54 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

LC-MS: время удержания 2,61 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$: теор. 476,2, факт. 476,3.

Пример 219. м-{6-[1-({6-[(S)-1-(Метилсульфониламино)этил]-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-амино-4-пиримидинил}бензонитрил

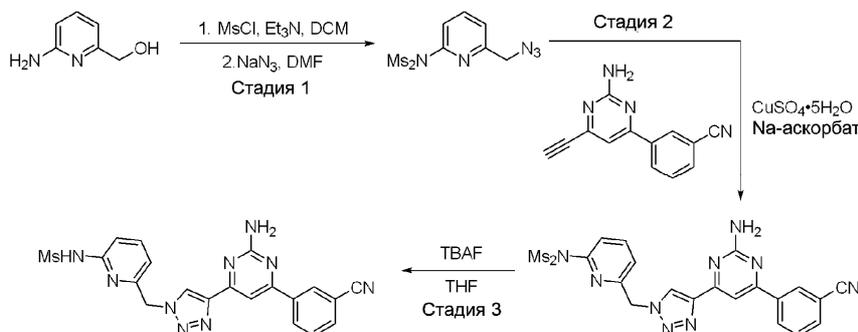


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 218, только использовали 2-[(R)-1-хлорэтил]-6-(азидометил)пиридин.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,52-8,41 (m, 2H), 8,35-8,28 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80-7,68 (m, 2H), 7,60 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 5,84-5,76 (m, 1H), 5,73 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 5,27 (s, 3H), 4,75 (p, $J=7,1$ Гц, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,54 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

LC-MS: время удержания 2,61 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$: теор. 476,2, факт. 476,2.

Пример 220. м-[2-Амино-6-(1-{{6-(метилсульфониламино)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил]бензонитрил



Стадия 1. Смесь аминспирта (250 мг, 2 ммоль) и триэтиламина (1,5 мл) в CH_2Cl_2 (8 мл) охлаждали до -78°C . Добавляли мезилхлорид (575 мкл, 6 ммоль) и перемешивали полученную смесь при температуре от -78°C до комнатной в течение ночи. Добавляли целит и упаривали смесь досуха. После очистки методом хроматографии на силикагеле (гексан/ЕтОАс от 90:10 до 60:40) получали тримезилированный продукт (538 мг, 75%).

Полученное выше соединение (538 мг, 1,5 ммоль) растворяли в DMF (3 мл) и добавляли азид натрия (146 мг, 2,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После обычной обработки остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/ЕтОАс от 90:10 до 70:30), получая целевой азид (415 мг, 93%).

Стадия 2. Синтезировали м-{2-амино-6-[1-({6-[бис-(метилсульфонил)амино]-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил}бензонитрил таким же образом, как на стадии б из примера 1, используя бис-(метилсульфонил)[6-(азидометил)-2-пиридил]амин и м-[6-этинил-2-(метиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,05 (dd, $J=7,8$, 7,8 Гц, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,49 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,90 (brs, 2H), 5,95 (s, 2H), 3,55 (s, 6H).

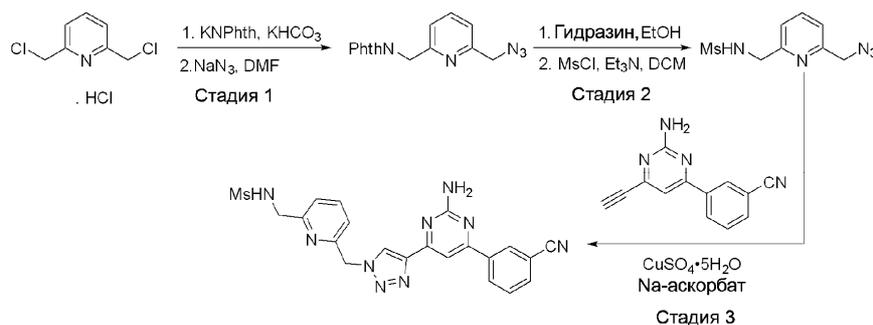
MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{O}_4\text{S}_2$: теор. 526,1, факт. 526,3.

Стадия 3. Растворяли м-{2-амино-6-[1-({6-[бис-(метилсульфонил)амино]-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил}бензонитрил (110 мг, 0,2 ммоль) в THF (1 мл) и добавляли раствор TBAF (1 М в THF, 0,3 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенную смесь наносили прямо на силикагель и очищали методом хроматографии (гексан/ЕтОАс от 90:10 до 0:100), получая указанное соединение (78 мг, 87%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 6,99 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,86 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,18 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$: теор. 448,1, факт. 448,3.

Пример 221. м-{2-Амино-6-[1-({6-[(метилсульфониламино)метил]-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил}бензонитрил



Стадия 1. Растворяли соль дихлорида-НCl (2,5 г, 11,8 ммоль) в DMF (20 мл). Добавляли КНСО₃ (2,36 г, 23,6 ммоль) и фталимид калия (4,37 г, 23,6 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 2 дней. После обработки (СН₂Сl₂/Н₂О) остаток очищали методом хроматографии (гексан/ЕтОАс от 90:10 до 70:30), получая производное фталимида (2,0 г, 59%).

Смешивали полученный выше продукт (2,0 г, 7 ммоль) и азид натрия (683 мг, 10,5 ммоль) в DMF (10 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем распределяли между СН₂Сl₂ и водой. Органический слой упаривали досуха, а остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/ЕтОАс от 95:15 до 80:20), получая соответствующий азид (1,8 г, 88%).

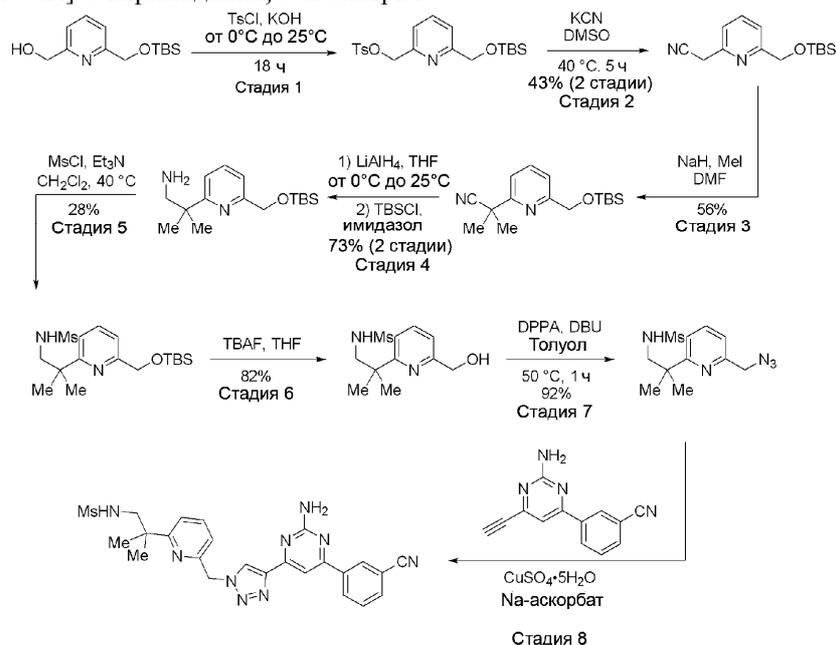
Стадия 2. Продукт из стадии 1 (1,4 г, 4,77 ммоль) растворяли в ЕтОН (12 мл) и добавляли гидразин-гидрат (300 мкл, 5,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре и 5 ч при 50°С. Избыток растворителя удаляли в вакууме, а неочищенное вещество адсорбировали на силикагеле и очищали методом хроматографии на силикагеле (СН₂Сl₂/МеОН от 100:0 до 90:10), получая первичный амин (500 мг, 64%). Первичный амин (500 мг, 3 ммоль) и триэтиламин (1 мл) смешивали в СН₂Сl₂ (5 мл) и охлаждали смесь до -30°С. Добавляли мезилхлорид (232 мкл, 3 ммоль) и перемешивали смесь при температуре от -30°С до комнатной в течение ночи. Добавляли целит и упаривали смесь досуха, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/ЕтОАс от 90:10 до 70:30), получая мезилированный азид (150 мг, 21%).

Стадия 3. Синтезировали указанное соединение таким же образом, как на стадии 6 из примера 1.

¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,69 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,07 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,98 (bs, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,48 (d, J=0,8 Гц, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₁H₁₉N₉O₂S: теор. 462,1, факт. 462,2.

Пример 222. м-{2-Амино-6-[1-(6-[1,1-диметил-2-(метилсульфониламино)этил]-2-пиридил)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил} бензонитрил



Стадия 1. В монозащищенный 2,6-пиридиндиметанол (19,6 г, 77,4 ммоль) в THF (390 мл) при 0°С добавляли порошкообразный КОН (8,7 г, 154,8 ммоль). Раствор перемешивали при 0°С в течение 30 мин, а затем добавляли TsCl (19,2 г, 100,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч, фильтровали, а фильтрат упаривали до масла, которое использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия 2. В продукт из стадии 1 (77,4 ммоль) в DMSO (150 мл) при комнатной температуре добавляли KCN (5,2 г, 80 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 5 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и дважды промывали МТВЕ. МТВЕ собирали и промывали водой, а органические вещества упаривали на целите. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, градиент от 5 до 25%). Выход: 8,63 г (43%, 2 стадии).

Стадия 3. Бензилнитриловый продукт из стадии 2 (5 г, 19,0 ммоль) растворяли в THF (38 мл), добавляли KOtBu (1,0 М в THF, 41,8 мл, 41,8 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 мин. Затем добавляли MeI (2,6 мл, 41,8 ммоль) за одну порцию и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин. Раствор распределяли между этилацетатом и водой, собирали органический слой, упаривали на целите и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, градиент от 0 до 10%). Выход: 2,79 г (51%).

Стадия 4. Раствор LiAlH₄ (2,3 М в 2-Ме-THF, 0,87 мл, 2 ммоль) охлаждали до 0°C и медленно добавляли третичный нитрил - продукт из стадии 3 (500 мг, 1,72 ммоль) в THF (3,4 мл). Реакционную смесь перемешивали 7 ч при комнатной температуре, опять охлаждали до 0°C и осторожно гасили водой. Реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали. Остаток растворяли в метиленхлориде (9,0 мл) и охлаждали до 0°C, а затем добавляли TBSCl (260 мг, 1,72 ммоль) и имидазол (117 мг, 1,72 ммоль). Через 30 мин раствор упаривали на целите и очищали неочищенный материал методом флэш-хроматографии на силикагеле (метанол/этилацетат, градиент от 0 до 70%). Выход: 370 мг (73%, 2 стадии).

Стадия 5. В раствор аминного продукта из стадии 4 (370 мг, 1,26 ммоль) и триэтиламина (0,176 мл, 1,26 ммоль) в метиленхлориде (2,5 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,1 мл, 1,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 16 ч. Полученный раствор распределяли между этилацетатом и водой, органический слой упаривали на целите и неочищенный материал очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, градиент от 20 до 100%). Выход: 130,3 мг (28%).

Стадия 6. В раствор сульфонамидного продукта из стадии 5 (130,3 мг, 0,35 ммоль) в THF (1,8 мл) добавляли TBAF (1,0 М в THF, 0,35 мл, 0,35 ммоль). Реакцию упаривали на целите и полученный неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, градиент от 30 до 100%). Выход: 74,3 мг (82%).

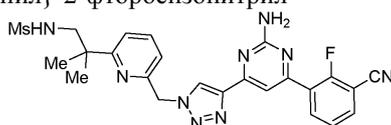
Стадия 7. Пиридиловый спирт - продукт из стадии 5 (74,3 мг, 0,29 ммоль) растворяли в толуоле и последовательно добавляли DPPA (0,075 мл, 0,35 ммоль) и DBU (0,053 мл, 0,35 ммоль). Раствор нагревали до 50°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, а органический слой упаривали на целите. Полученный неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, градиент от 20 до 40%). Выход: 75,2 мг (92%).

Стадия 8. Эту стадию выполняли согласно стадии 6 из примера 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 8,34-8,31 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,61 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,28 (brt, J=6,6 Гц, 1H), 5,18 (brs, 2H), 3,35 (d, J 6,6 Гц, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₅N₉O₂S: теор. 504,2, факт. 504,3.

Пример 223. 3-[2-Амино-6-[1-(6-[1,1-диметил-2-(метилсульфониламино)этил]-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил]бензонитрил

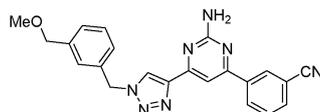


Данное соединение синтезировали аналогично примеру 222.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 8,30 (dd, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,40 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,28 (bs, 2H), 5,20 (brs, 1H), 3,34 (d, J=5,3 Гц, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₄FN₉O₂S: теор. 522,2, факт. 522,2.

Пример 224. м-[2-Амино-6-(1-{[м-(метоксиметил)фенил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

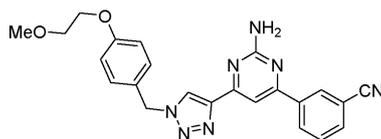


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азиды и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,49-8,44 (m, 1H), 8,31 (ddd, J=8,0, 1,8, 1,2 Гц, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 5,61 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₂H₁₉N₇O: теор. 398,2, факт. 398,3.

Пример 225. м-[2-Амино-6-(1-{[п-(2-метоксиэтокси)фенил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

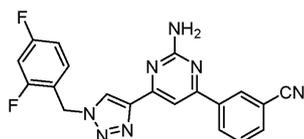


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (td, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 8,31 (ddd, J=8,0, 1,8, 1,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (ddd, J=7,7, 1,7, 1,2 Гц, 1H), 7,60 (td, J=7,8, 0,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,96 (d, J=8,7 Гц, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,21-4,03 (m, 2H), 3,89-3,66 (m, 2H), 3,46 (s, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₁N₇O₂: теор. 428,2, факт. 428,3.

Пример 226. m-(2-Амино-6-{1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)бензонитрил

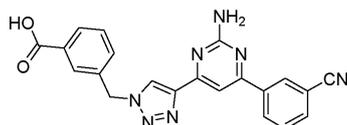


Данное соединение получали аналогично примеру 20 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (td, J=1,8, 0,6 Гц, 1H), 8,31 (ddd, J=8,0, 1,8, 1,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (ddd, J=7,7, 1,7, 1,2 Гц, 1H), 7,61 (td, J=7,8, 0,6 Гц, 1H), 7,37 (td, J=8,6, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 6,93 (dddd, J=10,8, 7,8, 4,2, 2,5 Гц, 2H), 5,64 (s, 2H), 5,12 (s, 2H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₀H₁₃F₂N₇: теор. 390,1, факт. 390,2.

Пример 227. m-({4-[2-Амино-6-(m-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)бензойная кислота

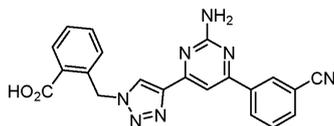


Данное соединение получали аналогично примеру 125 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,96-7,83 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,70 (d, J=2,1 Гц, 1H).

ESI-MS [M-H]⁻ для C₂₁H₁₅N₇O₂: теор. 396,1, факт. 396,1.

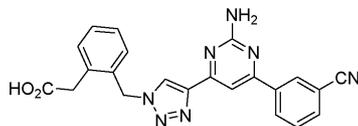
Пример 228. o-({4-[2-Амино-6-(m-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)бензойная кислота



Данное соединение получали аналогично примеру 125 из соответствующего азида и алкина.

ESI-MS [M-H]⁻ для C₂₁H₁₅N₇O₂: теор. 396,1, факт. 396,1.

Пример 229. [o-({4-[2-Амино-6-(m-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)фенил]уксусная кислота

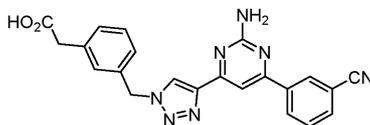


Данное соединение получали аналогично примеру 125 из соответствующего азида и алкина.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,58 (dt, J=1,8, 1,0 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (ddd, J=8,0, 1,8, 1,1 Гц, 1H), 8,00 (dt, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,22 (dd, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 3,80 (s, 2H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₂H₁₇N₇O₂: теор. 412,1, факт. 412,2.

Пример 230. [m-({4-[2-Амино-6-(m-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)фенил]уксусная кислота



Проводили реакции циклоприсоединения и гидролиза таким же образом, как в примере 125, получая данное соединение в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

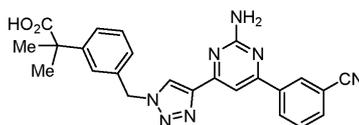
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d,

$J=7,6$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 5,58 (s, 2H), 3,67 (s, 2H).

Один ароматический водород замаскирован остаточным растворителем.

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{17}N_7O_2$: теор. 412,2, факт. 412,3.

Пример 231. 2-[м-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил} метил)фенил]-2-метилпропионовая кислота

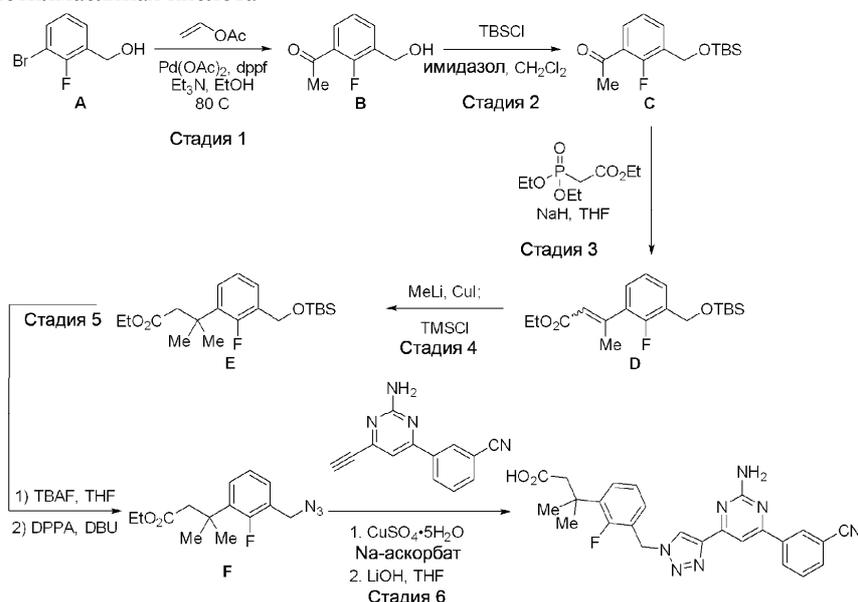


Данное соединение получали аналогично примеру 125 из соответствующего азида и алкина.

1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,32 (s, 1H), 8,21 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,59 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,18 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 1,59 (s, 6H).

LC-MS: время удержания 2,50 мин, метод А; ESI-MS $[M-H]^-$ для $C_{24}H_{21}N_7O_2$: теор. 439,2, факт. 440,3.

Пример 232. 3-[3-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил} метил)-2-фторфенил]-3-метилмасляная кислота



Стадия 1. Растворяли бромид А (1,03 г, 5 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (34 мг, 0,15 ммоль, 3 мол.%), $Dppf$ (166 мг, 0,3 ммоль, 6 мол.%), Et_3N (1,4 мл, 10 ммоль, 2 экв.) и бутилвиниловый эфир (1,94 мл, 15 ммоль, 3 экв.) в $EtOH$ (10 мл) в атмосфере N_2 и нагревали до $80^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и охлаждали до окружающей температуры, фильтровали через целит и упаривали. Остаток растворяли в 30 мл CH_2Cl_2 и 30 мл 5% HCl и двухфазную смесь энергично перемешивали примерно 1 ч. Разделяли слои, органический слой сушили, упаривали и очищали методом флэш-хроматографии на SiO_2 , получая кетон В (519 мг) в виде масла.

Стадия 2. В раствор кетона В (519 мг) и имидазола (315 мг, 4,6 ммоль, 1,5 экв.) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли $TBSCl$ (558 мг, 3,7 ммоль, 1,2 экв.). Через 30 мин добавляли ~3 капли $MeOH$, а затем H_2O и CH_2Cl_2 . Разделяли слои, органический слой сушили и упаривали, получая неочищенный кетон С.

Стадия 3. В раствор триэтилфосфоацетата (0,67 мл, 3,4 ммоль, 1,1 экв.) в THF (10 мл) с охлаждением на ледяной бане добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 136 мг, 3,4 ммоль, 1,1 экв.). Через 20 мин добавляли раствор кетона С (около 3,09 ммоль) в THF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, упаривали на целите и очищали методом флэш-хроматографии на SiO_2 , получая сложный эфир D (999 мг, ~3:1 E:Z) в виде масла.

Стадия 4. В раствор CuI (1,08 г, 5,7 ммоль, 2 экв.) в Et_2O (6 мл) с охлаждением на ледяной бане добавляли $MeLi$ (1,6 М в THF , 5 мл, 8 ммоль). Через 15 мин удаляли Et_2O пропусканием N_2 через раствор. Остаток снова растворяли в CH_2Cl_2 (6 мл) и добавляли раствор сложного эфира D (705 мг, 2 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Затем добавляли $TMSCl$ (0,72 мл, 5,7 ммоль, 2 экв.) и доводили смесь до комнатной температуры в течение ночи. Смесь охлаждали на ледяной бане и гасили реакцию 20 мл NH_4Cl/NH_4OH 1:1 в H_2O . Разделяли слои, органический слой сушили и упаривали, получая неочищенный сложный эфир E.

Стадия 5. Полученный выше сложный эфир E превращали в соответствующий азид F по методике из примера 79.

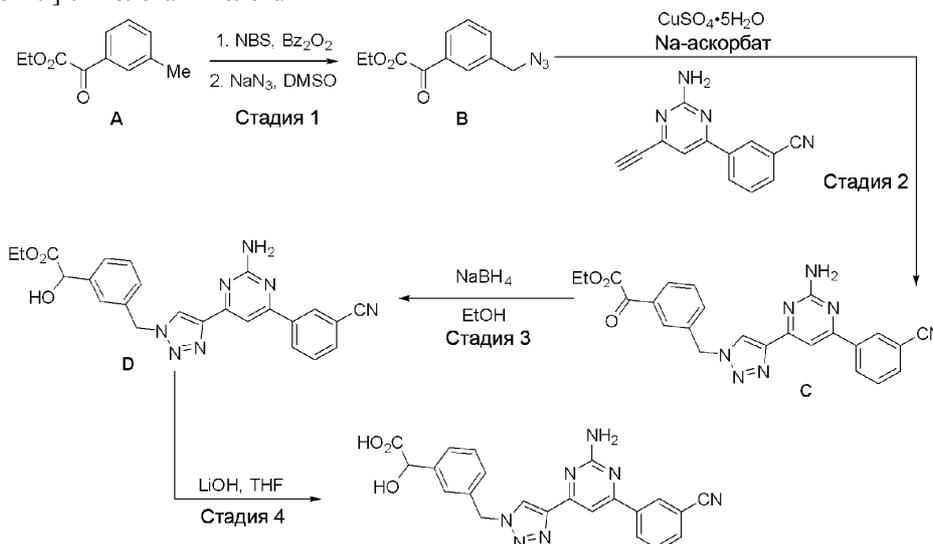
Проводили реакции циклоприсоединения и гидролиза таким же образом, как в примере 125, полу-

чая указанное соединение (66 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) 11,89 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,46 (dt, $J=8,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,99 (dt, $J=7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,23-7,11 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_2$: теор. 472,2, факт. 472,4.

Пример 233. $[\text{m}-(\{4-[2\text{-Амино-6-(м-цианофенил)-4\text{-пиримидинил}]-1\text{H-1,2,3-триазол-1-ил}\}\text{метил}]\text{фенил}\}\text{гликолевая кислота}$



Стадия 1. Растворили кетоэфир А (961 мг, 5 ммоль) в MeCN (13,5 мл) и дегазировали полученный раствор N_2 в течение 15 мин. Добавляли NBS (935 мг, 5,25 ммоль, 1,05 экв.) и Bz_2O_2 (61 мг, 0,25 ммоль, 0,05 экв.) и нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до окружающей температуры и упаривали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на SiO_2 (0-20% EtOAc /гексан), получая бромид (543 мг). Бензилбромид (543 мг) превращали в азид В с помощью NaN_3 в DMSO (около 400 мг).

Стадия 3. Синтезировали триазол С по общей методике для CuAAC (пример 1, стадия 6) с помощью азида В, получая 36 мг оранжевого воска.

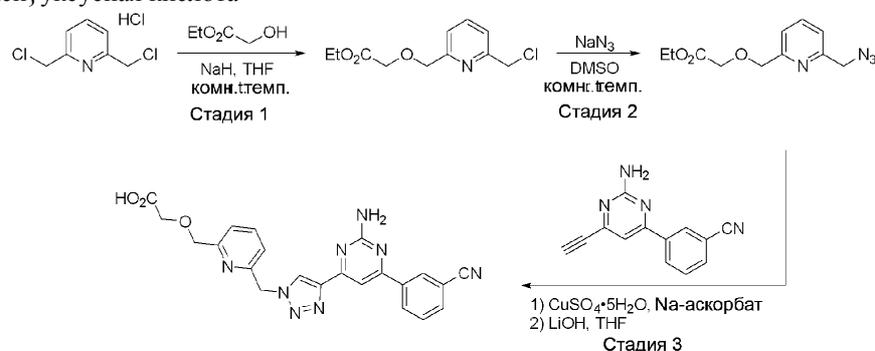
Стадия 4. В раствор триазола D (35 мг, 0,08 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли NaBH_4 (4,4 мг, 0,12 ммоль, 1,5 экв.) при окружающей температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 80 мин и упаривали. Остаток разбавляли CH_2Cl_2 , промывали H_2O , сушили и упаривали, получая спирт E (7,8 мг).

Стадия 5. В раствор спирта E (7,8 мг, 0,017 ммоль) в THF добавляли 1 М LiOH (34 мкл, 0,034 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и упаривали, получить указанное соединение (7,7 мг) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62-8,53 (m, 2H), 8,47 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,73 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,67 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,36 (d, $J=4,7$ Гц, 1H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3$: теор. 428,2, факт. 428,2.

Пример 234. $\{[6-(\{4-[2\text{-Амино-6-(м-цианофенил)-4\text{-пиримидинил}]-1\text{H-1,2,3-триазол-1-ил}\}\text{метил})-2\text{-пиридил}]\text{метокси}\}\text{уксусная кислота}$



Стадия 1. В раствор этилгликолата (476 мкл, 5,00 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли NaH (400 мг, 10,0 ммоль, 60% в масле) в виде одной порции. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли дихлорид (1,06 г; 5,00 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 14 ч. Смесь упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле (от 0 до 75% EtOAc в гексане), получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (534 мг; 44%).

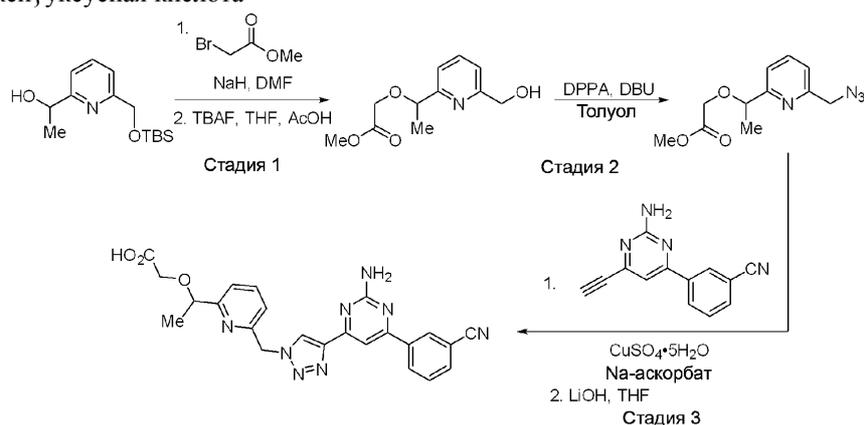
Стадия 2. Смесь продукта из стадии 1 (534 мг, 2,51 ммоль), азид натрия (195 мг, 3,01 ммоль) и DMSO (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли МТВЕ (50 мл), органическую фазу промывали водой (4×50 мл) и сушили над Na_2SO_4 , получая требуемый продукт в виде бесцветного масла (719 мг; 100%).

Стадия 3. Проводили реакции циклоприсоединения и гидролиза таким же образом, как в примере 125, получая указанное соединение: белое твердое вещество (67 мг, 51%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,71 (brs, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,87 (t, $J=7,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (t, $J=7,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,14 (s, 2H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 443,2, факт. 443,2.

Пример 235. {1-[6-({4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этокси}уксусная кислота



Стадия 1. Раствор спирта (660 мг, 2,47 ммоль) в DMF (6 мл) обрабатывали NaH (60% в минеральном масле, 118 мг, 2,96 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем добавляли метилбром-ацетат (280 мкл, 2,96 ммоль). Через 2 ч реакцию смесь обрабатывали ($\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$), а остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/ EtOAc от 95:5 до 85:15), получая алкилированный спирт (316 мг, 38%).

Растворили силиловый эфир (316 мг, 0,94 ммоль) в THF (3 мл) и добавляли уксусную кислоту (20 мкл), а затем TBAF (1 М в THF, 1,5 мл). Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре и после обычной обработки остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (дихлорметан/гексан(1:1)/ EtOAc от 95:5 до 50:50), получая первичный спирт (210 мг, колич.).

Стадия 2. Эту стадию выполняли согласно примеру 79, получая азид (165 мг, 71%).

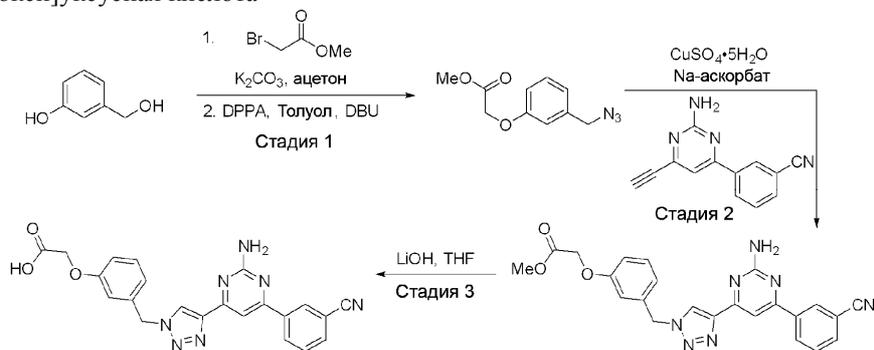
Стадия 3. Получали указанное соединение аналогично примеру 125 из соответствующего азид и алкина.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,60-4,52 (m, 1H), 3,95 (d, $J=16,3$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J=16,3$ Гц, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,34 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 457,2, факт. 457,2.

Пример 236. [m-({4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)фенокси]уксусная кислота



Стадия 1. Смесь диола (2,4 г, 19 ммоль), K_2CO_3 (4,0 г, 28,5 ммоль) и метилбром-ацетата (1,80 мл, 19 ммоль) в ацетоне (15 мл) перемешивали в течение ночи при 65°C. Неочищенную смесь фильтровали, упаривали досуха и очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/ EtOAc от 90:10 до 65:35),

получая алкилсодержащий фенол (1,4 г, 38%).

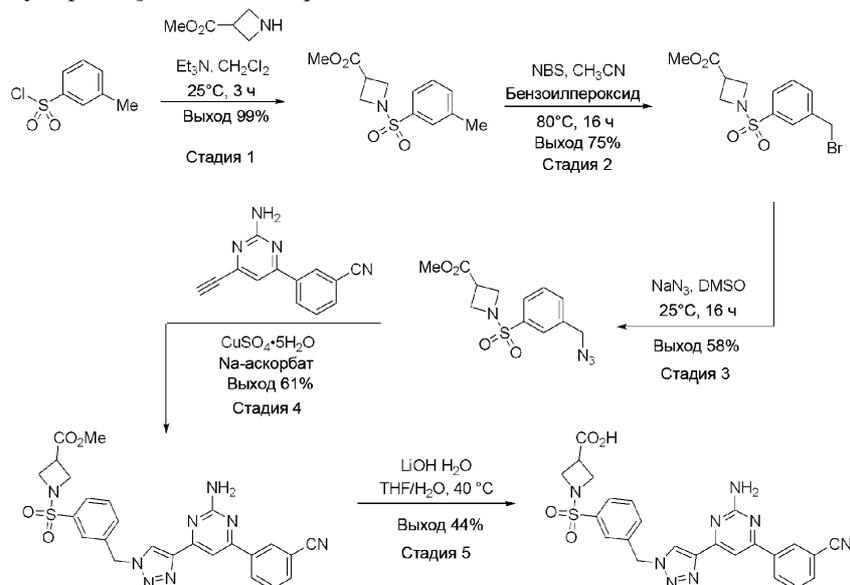
В смесь полученного выше спирта (1,4 г, 7,1 ммоль) и DPPA (1,68 мл, 7,81 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли DBU (1,17 мл, 7,81 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 4 ч, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 95:5 до 90:10), получая азид (1,18 г, 75%).

Стадия 2. Синтезировали метил-[м-({4-[2-амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)фенокси]ацетат таким же образом, как в примере 125.

¹Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 6,96 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,89 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,88 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₃H₁₉N₇O₃: теор. 442,2, факт. 442,3.

Пример 237. 1-[м-({4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}метил)фенилсульфонил]-3-азетидинкарбоновая кислота



Стадия 1. Смешивали сульфонилхлорид (1 г, 5,24 ммоль, 1,0 экв.) и азетидин гидрохлорид (914 мг, 6,03 ммоль, 1,15 экв.) в CH₂Cl₂ (5,24 мл, 1 М) при комнатной температуре и добавляли Et₃N (2,56 мл, 18,4 ммоль, 3,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После этого реакционную смесь упаривали в вакууме, получая неочищенный продукт, который использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 2. В раствор арена (1,40 г, 5,22 ммоль, 1,0 экв.) в CH₃CN (74 мл, 0,07 М) добавляли NBS (1,02 г, 5,74 ммоль, 1,10 экв.), а затем бензоилпероксид (чистота 75%, 269 мг, 0,834 ммоль, 0,16 экв.). Полученную смесь дегазировали пропусканием N₂ в течение 10 мин, а затем смесь кипятили с дефлегматором в течение 18 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли смесью CH₂Cl₂ и насыщенного раствора NaCl 1:1 (150 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 раза). Объединенные экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент гексана/EtOAc), получая продукт (1,36 г, выход 75%).

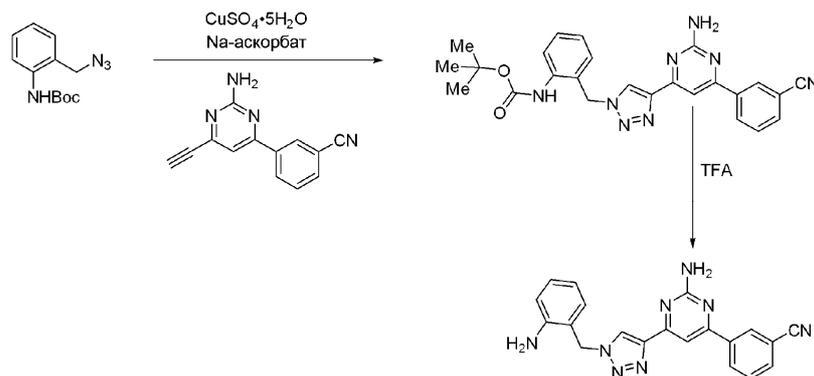
Стадия 3. В раствор NaN₃ (382 мг, 5,88 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (9,19 мл, 0,64 М) при комнатной температуре добавляли раствор бензилбромида (1,36 г, 3,92 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (6,5 мл, 0,6 М). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После этого реакционную смесь разбавляли смесью H₂O/EtOAc 1:1 (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3 раза). Объединенные экстракты промывали H₂O (50 мл), насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент гексана/EtOAc), получая продукт (699 мг, выход 58%).

Стадии 4 и 5. Выполняли так же, как в примере 125.

¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,98 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,87 (t, J=7,9 Гц, 2H), 3,54-3,39 (m, 1H).

LC-MS: время удержания 2,61 мин, метод А; ESI-MS [M-H]⁻ для C₂₄H₁₉N₈O₄S: теор. 515,1, факт. 515,3.

Пример 238. м-(2-Амино-6-{1-[(о-аминофенил)метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)бензонитрил



Стадия 1. Синтезировали 4-[2-амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1-{{*o*-(трет-бутоксикарбониламино)фенил}метил}-1*H*-1,2,3-триазол таким же образом, как в примере 1, стадия 6, получая 41 мг белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,58 (td, J=1,8, 0,6 Гц, 1H), 8,49-8,43 (m, 2H), 7,99 (ddd, J=7,7, 1,7, 1,1 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,38 (dd, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (td, J=8,0, 7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (td, J=7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

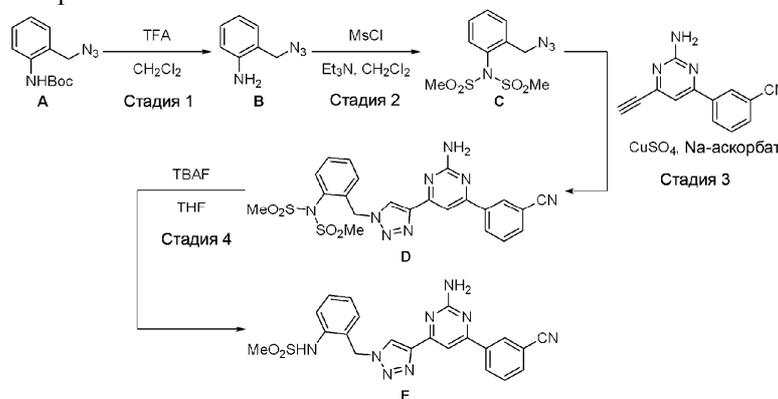
ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₄N₈O₂: теор. 469,2, факт. 469,4.

Стадия 2. В суспензию 4-[2-амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил]-1-{{*o*-(трет-бутоксикарбониламино)фенил}метил}-1*H*-1,2,3-триазола (20 мг, 0,04 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,4 мл) добавляли TFA (40 мкл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи и упаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc и промывали NaHCO₃. Органический слой сушили и упаривали, получая 16 мг белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (td, J=1,8, 0,6 Гц, 1H), 8,45 (ddd, J=8,0, 1,8, 1,1 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,99 (ddd, J=7,7, 1,7, 1,1 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,72 (dd, J=8,5, 1,2 Гц, 1H), 6,57 (td, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,35 (s, 2H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₀H₁₆N₈: теор. 369,2, факт. 369,3.

Пример 239. *m*-[2-Амино-6-(1-{{*o*-(метилсульфониламино)фенил}метил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил



Стадия 1. Растворяли защищенный анилиновый субстрат А (750 мг) в CH₂Cl₂ (12 мл) и добавляли TFA (1,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 3 ч и упаривали досуха. Остаток растворяли в EtOAc и промывали NaHCO₃. Органический слой сушили и упаривали, получая анилин В (490 мг) в виде желтого масла.

Стадия 2. Анилин В (148 мг, 1 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и добавляли Et₃N (0,56 мл, 4 ммоль, 4 экв.). Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли MsCl (0,23 мл, 3 ммоль, 3 экв.). Через 15 мин реакционную смесь гасили 1 М HCl и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушили, упаривали и очищали методом флэш-хроматографии на SiO₂, получая сульфонамид С (190 мг) в виде бесцветного масла.

Стадия 3. Синтезировали триазол D по методике для CuAAC из примера 1, стадия 6, с помощью сульфонида С, получая 100 мг белого твердого вещества.

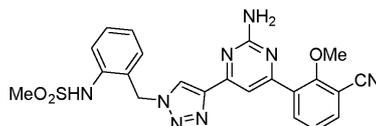
Стадия 4. Триазол D (100 мг, 0,19 ммоль) растворяли в THF (2 мл) и добавляли TBAF (1 М в THF, 0,22 мл, 0,22 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. По завершении реакции по данным TLC реакционную смесь упаривали и очищали методом флэш-хроматографии на SiO₂ (MeOH/CH₂Cl₂, 0-10%), получая указанное соединение в виде белого твердого вещества (30 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,46 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (t, J=8 Гц, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,14 (d, J=8 Гц, 1H), 6,92 (bs, 2H),

5,85 (s, 2H), 3,02 (s, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{21}H_{18}N_8O_2S$: теор. 447,1, факт. 447,3.

Пример 240. 3-[2-Амино-6-(1-{[о-(метилсульфониламино)фенил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]-2-анизонитрил

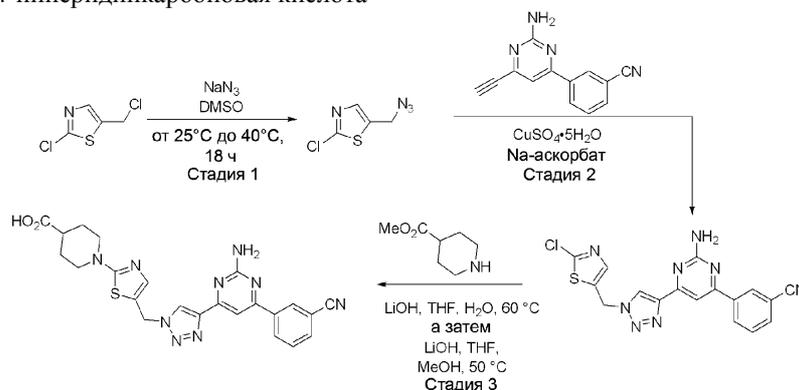


Данное соединение получали аналогично примеру 239 из соответствующего азидо и алкина, получая 41 мг розовой пенки.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 9,47 (s, 1H), 8,54 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,06 (dd, $J=7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,94 (dt, $J=7,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,15 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,94-6,83 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,84 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 3,02 (d, $J=1,2$ Гц, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{22}H_{20}N_8O_3S$: теор. 477,1, факт. 477,3.

Пример 241. 1-[5-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-1,3-тиазол-2-ил]-4-пиперидинкарбоновая кислота



Стадия 1. Растворяли 2-хлор-5-(хлорметил)тиазол (1,0 г, 6,0 ммоль) в DMSO (30 мл) и добавляли NaN_3 (506 мг, 7,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, распределяли между МТБЕ и водой, а органический слой упаривали на целите. Полученный неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан, 10%), получая требуемый продукт в виде белого твердого вещества.

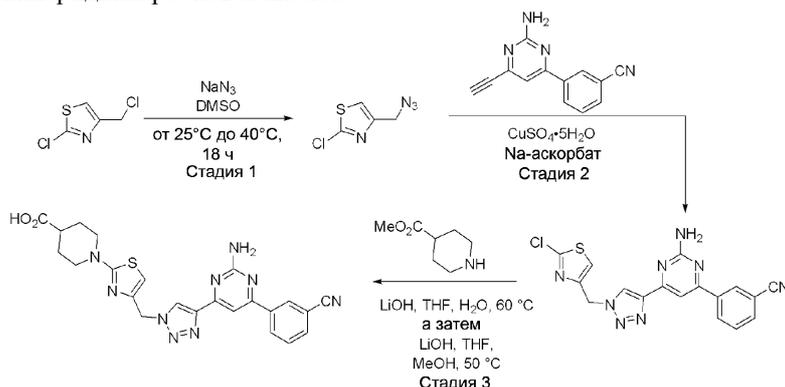
Стадия 2. Проводили циклоприсоединение типа азид-алкин аналогично примеру 1 (стадия 6).

Стадия 3. В раствор триазолового продукта из стадии 2 (24 мг, 0,06 ммоль) во влажном THF (4% H_2O , 0,6 мл) добавляли метилпиперидин-4-карбоксилат (20,5 мкл, 0,152 ммоль) и LiOH (1 М в H_2O , 7 мкл). Реакционную смесь нагревали до 60°C. Через 36 ч добавляли еще одну порцию пиперидина (61,5 мкл, 0,456 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в общей сложности 48 ч. Полученный раствор упаривали и снова растворяли в THF (1,0 мл) и метаноле (1,0 мл). Добавляли LiOH (1 М в H_2O , 250 мкл) и нагревали раствор до 50°C в течение 4 ч. Раствор упаривали, вносили в минимальный объем DMSO и очищали методом препаративной HPLC, получая указанное соединение.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 1H), 6,88 (brs, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,76 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 3,04 (dd, $J=12,0, 12,0$ Гц, 2H), 2,46-2,43 (m, 1H), 1,88 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,55 (dd, $J=12,0, 12,0$ Гц, 2H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{21}N_9O_2S$: теор. 488,2, факт. 488,2.

Пример 242. 1-[4-(4-[2-Амино-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-1,3-тиазол-2-ил]-4-пиперидинкарбоновая кислота

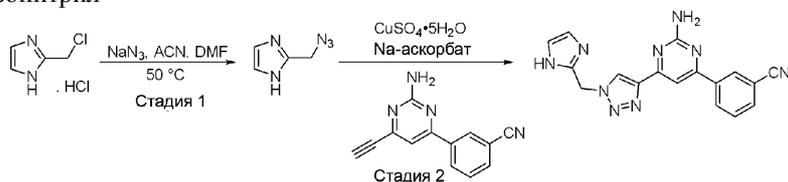


Данное соединение получали таким же способом, как в примере 241, исходя из 2-хлор-4-(хлорметил)-тиазола.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58-8,55 (перекрываются, 2H), 8,44 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=8,0, 7,6$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,55-1,53 (m, 2H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$: теор. 488,2, факт. 488,2.

Пример 243. м-(2-Амино-6-{1-[(1H-имидазол-2-ил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)бензонитрил



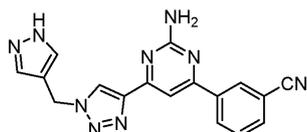
Стадия 1. Смесь коммерческого производного хлорида (306 мг, 2 ммоль) и азид натрия (390 мг, 6 ммоль) в MeCN (6 мл) и DMF (1 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры и выпаривали ацетонитрил. Остаток прямо очищали методом хроматографии на силикагеле (Hex/EtOAc от 50:50 до 0:100), получая требуемый азид (150 мг, 61%).

Стадия 2. Синтезировали указанное соединение таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя производное азид и м-(2-амино-6-этинил-4-пиримидинил)бензонитрил (из примера 4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61-8,58 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48-8,42 (m, 1H), 8,00 (ddd, $J=7,7, 1,7, 1,1$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (dd, $J=7,7, 7,7$ Гц, 1H), 7,18 (brs, 1H), 6,93 (s, 3H), 5,74 (s, 2H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_9$: теор. 344,4, факт. 344,2.

Пример 244. м-(2-Амино-6-{1-[(1H-пиразол-4-ил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-4-пиримидинил)бензонитрил

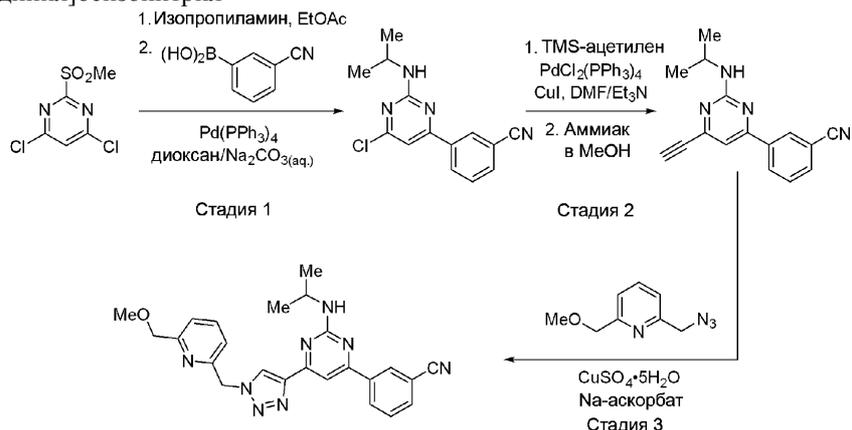


Данное соединение синтезировали таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 4-(азидометил)-1H-пиразол и м-(2-амино-6-этинил-4-пиримидинил)бензонитрил.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (brs, 2H), 8,46 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,75 (dd, $J=7,9, 7,9$ Гц, 2H), 6,90 (s, 2H), 5,60 (s, 2H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_9$: теор. 344,4, факт. 344,3.

Пример 245. м-[2-(Изопропиламино)-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил



Стадия 1. В раствор дихлорсульфона (3,4 г, 15 ммоль) в EtOAc (20 мл) при 0°C по каплям добавляли изопропиламин (1,48 мл, 18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органические слои упаривали досуха и очищали методом хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 95:5 до 85:15), получая дихлораминопиримидин (2,0 г, 65%).

Вносили дихлорид (930 мг, 4,5 ммоль) и бороновую кислоту (667 мг, 4,5 ммоль) в диоксан (15 мл) и карбонат натрия (2М в воде, 5 мл) и дегазировали смесь азотом в течение 10 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (255 мг, 0,23 ммоль) и нагревали смесь до 75°C в течение 3 ч. После обычной обработки очищали остаток методом хроматографии на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ от 100:0 до 90:10), получая целевой монохлорид (520 мг, 42%).

Стадия 2. Эту стадию выполняли аналогично стадиям 2-3 из примера 1, используя NH_3 вместо

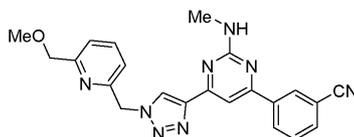
ТВАФ на стадии деблокирования TMS (380 мг, 36% по хлориду).

Стадия 3. Синтезировали указанное соединение таким же образом, как на стадии 6 из примера 1, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и м-[6-этинил-2-(изопропиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,71 (dd, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,08 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,30 (h, J=6,7 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,5 Гц, 6H).

MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₄N₈O: теор. 441,2, факт. 441,3.

Пример 246. м-[6-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(метиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

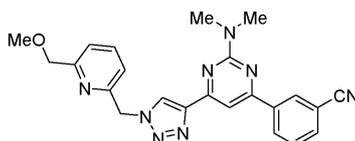


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 245, используя 2-(азидометил)-6-(метоксиметил)пиридин и м-[6-этинил-2-(метиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,71 (dd, J=7,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,21 (q, J=5,2 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,11 (d, J=5,2 Гц, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₂H₂₀N₈O: теор. 413,2, факт. 413,2.

Пример 247. м-[2-(Диметиламино)-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

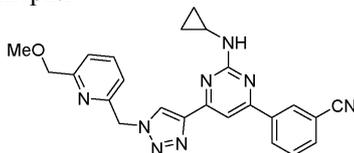


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 245.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,37-8,30 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,57 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,28 (s, 6H).

MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₂N₈O: теор. 427,2, факт. 427,3.

Пример 248. м-[2-(Циклопропиламино)-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

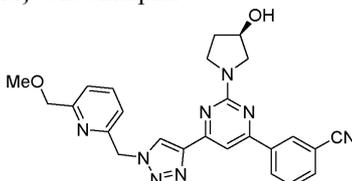


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 245.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,59 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,43 (d, J=2,6 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 0,91-0,81 (m, 2H), 0,64-0,55 (m, 2H).

MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₂N₈O: теор. 439,2, факт. 439,3.

Пример 249. м-{2-[(R)-3-Гидрокси-1-пирролидинил]-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил} бензонитрил

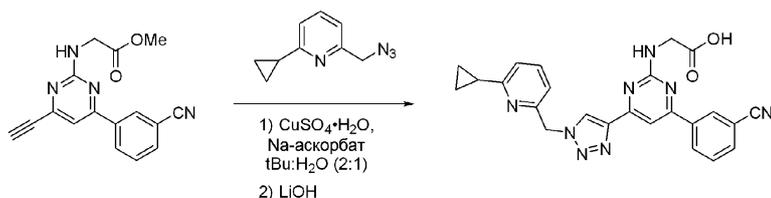


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 245.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,55 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,63 (brs, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,78 (brs, 4H), 3,48 (s, 3H), 2,22-2,02 (m, 3H).

MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₄N₈O₂: теор. 469,2, факт. 469,3.

Пример 250. [6-(м-Цианофенил)-4-{1-[6-(циклопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-пиримидиниламино]уксусная кислота

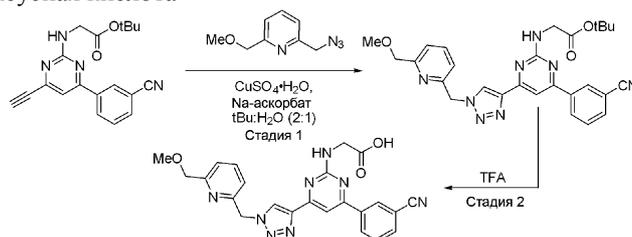


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 245, а реакцию гидролиза проводили аналогично примеру 125.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,49 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,54-8,42 (m, 1H), 7,99 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,65 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 0,95-0,85 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 453,2, факт. 453,3.

Пример 251. [6-(*m*-Цианофенил)-4-(1-{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]уксусная кислота



Стадия 1. Синтезировали трет-бутил-[6-(*m*-цианофенил)-4-(1-{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]ацетат аналогично примеру 245.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,52-8,43 (m, 1H), 8,31 (m, 2H), 7,88 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,57 (t, $J=7,9$, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,08 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

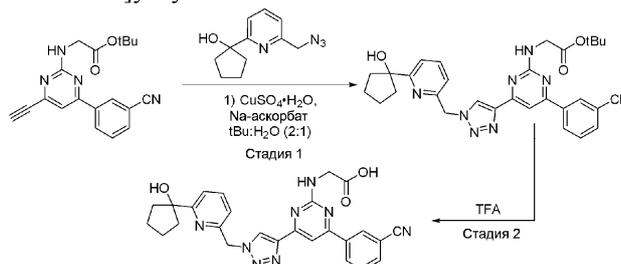
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 513,2, факт. 513,3.

Стадия 2. Полученный выше трет-бутил-[6-(*m*-цианофенил)-4-(1-{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]ацетат подвергли гидролизу с помощью TFA, получая указанное соединение.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,52-8,43 (m, 1H), 7,99 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,73 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,37 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,33 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 457,2, факт. 457,3.

Пример 252. [6-(*m*-Цианофенил)-4-(1-{6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]уксусная кислота



Стадия 1. Синтезировали трет-бутил-[6-(*m*-цианофенил)-4-(1-{6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]ацетат аналогично примеру 245.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,52-8,45 (m, 1H), 8,37-8,27 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,38 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,17-1,62 (m, 8H), 1,47 (s, 9H).

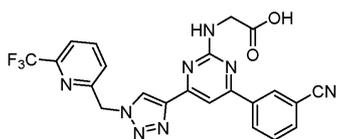
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 553,3, факт. 553,3.

Стадия 2. Полученный выше трет-бутил-[6-(*m*-цианофенил)-4-(1-{6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]ацетат подвергли гидролизу с помощью TFA, получая указанное соединение.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 8,03-7,94 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82-7,70 (m, 2H), 7,62 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,69 (m, 4H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 497,2, факт. 497,3.

Пример 253. [6-(*m*-Цианофенил)-4-(1-{6-(1-метоксиэтил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]уксусная кислота

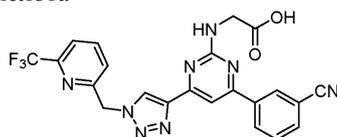


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 251.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,63-8,53 (m, 1H), 8,53-8,40 (m, 1H), 7,99 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,73 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,69-7,55 (m, 1H), 7,37 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,33 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,31 (d, $J=5,6$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 471,2, факт. 471,2.

Пример 254. [6-(*m*-Цианофенил)-4-(1-{[6-(трифторметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]уксусная кислота

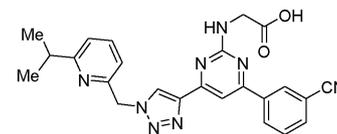


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 251.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 8,14 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,73 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,59 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,05 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 481,2, факт. 481,2.

Пример 255. [6-(*m*-Цианофенил)-4-{1-[(6-изопропил-2-пиридил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-пиримидиниламино]уксусная кислота

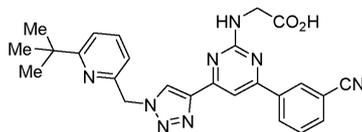


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 251.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 7,99 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,24 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,10-3,88 (m, 2H), 2,97 (sep, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,18 (d, $J=6,9$ Гц, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 455,2, факт. 455,3.

Пример 256. [6-(*m*-Цианофенил)-4-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]уксусная кислота

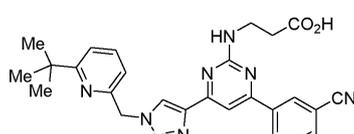


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 251.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,69 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,78-7,63 (m, 2H), 7,39 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 1,32 (s, 9H).

LC-MS: время удержания 3,20 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 469,2, факт. 469,3.

Пример 257. 3-[6-(*m*-Цианофенил)-4-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]пропионовая кислота

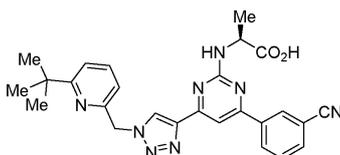


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250, получая 53 мг белого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,79 (d, $J=32,6$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (dq, $J=8,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,50-7,35 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,60 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,31-1,22 (m, 9H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 483,2, факт. 483,4.

Пример 258. (S)-2-[6-(*m*-Цианофенил)-4-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]пропионовая кислота

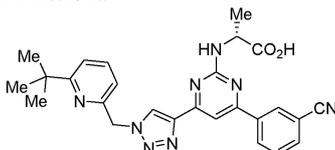


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250, получая 121 мг белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,63 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,76 (td, J=7,9, 7,2, 3,9 Гц, 2H), 7,40 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,49 (d, J=35,1 Гц, 1H), 1,45 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,26 (s, 9H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₆N₈O₂: теор. 483,2, факт. 483,4.

Пример 259. (R)-2-[6-(m-Цианофенил)-4-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]пропионовая кислота

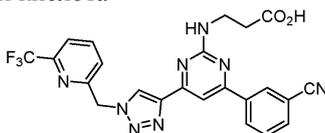


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250, получая 121 мг белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,63 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,76 (td, J=7,9, 7,2, 3,9 Гц, 2H), 7,40 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,49 (d, J=35,1 Гц, 1H), 1,45 (d, J=7,2 Гц, 3H), 1,26 (s, 9H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₆N₈O₂: теор. 483,2, факт. 483,4.

Пример 260. 3-[6-(m-Цианофенил)-4-(1-{[6-(трифторметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]пропионовая кислота

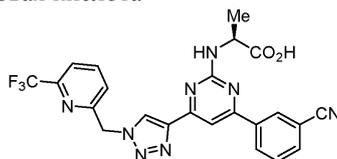


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250, получая 54 мг белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (d, J=33,0 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,91 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,61 (t, J=7,0 Гц, 2H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₃H₁₇F₃N₈O₂: теор. 495,2, факт. 495,2.

Пример 261. (S)-2-[6-(m-Цианофенил)-4-(1-{[6-(трифторметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]пропионовая кислота

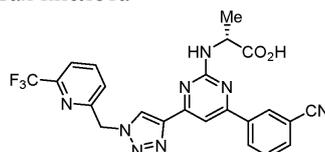


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250, получая 38 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,63 (td, J=1,8, 0,6 Гц, 1H), 8,55-8,47 (m, 1H), 8,16 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,83-7,70 (m, 1H), 7,61 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,50 (d, J=37,7 Гц, 1H), 1,45 (d, J=7,3 Гц, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₃H₁₇F₃N₈O₂: теор. 495,2, факт. 495,3.

Пример 262. (R)-2-[6-(m-Цианофенил)-4-(1-{[6-(трифторметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]пропионовая кислота



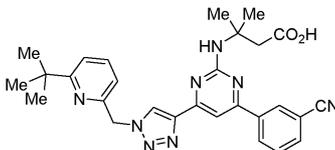
Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250, получая 50 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,63 (td, J=1,8, 0,6 Гц, 1H), 8,55-8,47 (m, 1H), 8,16 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,83-7,70 (m, 1H), 7,61 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,00 (s,

2H), 4,50 (d, J=37,7 Гц, 1H), 1,45 (d, J=7,3 Гц, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{17}F_3N_8O_2$: теор. 495,2, факт. 495,3.

Пример 263. 3-[6-(*m*-Цианофенил)-4-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]-3-метилмасляная кислота

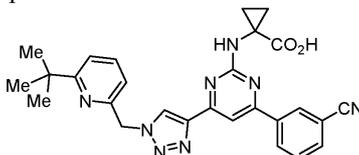


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,98 (brs, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,99 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,38 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,23 (s, 9H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{28}H_{30}N_8O_2$: теор. 511,2, факт. 511,4.

Пример 264. 1-[6-(*m*-Цианофенил)-4-(1-{[6-(трет-бутил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]циклопропанкарбоновая кислота

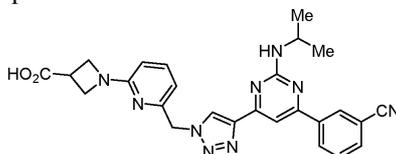


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48-8,34 (m, 2H), 8,34-8,18 (m, 1H), 8,00-7,84 (m, 1H), 7,77-7,66 (m, 1H), 7,66-7,48 (m, 2H), 7,34-7,20 (m, 1H), 7,01 (d, J=9,9 Гц, 1H), 6,36-6,03 (m, 1H), 5,72-5,55 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,45-1,13 (m, 11H).

LC-MS: время удержания 3,35 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{27}N_8O_2$: теор. 495,2, факт. 495,3.

Пример 265. 1-[6-(1-{4-[6-(*m*-Цианофенил)-2-(изопропиламино)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-3-азетидинкарбоновая кислота

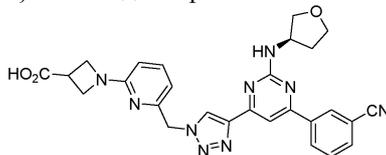


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,53-8,42 (m, 1H), 8,00 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,54 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 6,38 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,28-4,18 (m, 1H), 4,08 (t, J=8,7 Гц, 2H), 3,95 (t, J=7,1 Гц, 2H), 3,52-3,44 (m, 1H), 1,22 (d, J=6,4 Гц, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{26}H_{25}N_9O_2$: теор. 496,2, факт. 496,3.

Пример 266. 1-{6-[(4-{2-[(*R*)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-3-азетидинкарбоновая кислота

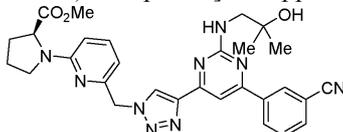


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,55-8,44 (m, 1H), 8,01 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80-7,67 (m, 2H), 7,55 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,52 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,38 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,13-3,91 (m, 5H), 3,87 (q, J=7,8 Гц, 1H), 3,75 (q, J=7,6 Гц, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,26-2,17 (dd, J=13,1, 7,1 Гц, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{25}N_9O_3$: теор. 524,2, факт. 524,3.

Пример 266. Метил-(*S*)-1-[6-(1-{4-[6-(*m*-цианофенил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропиламино)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоксилат



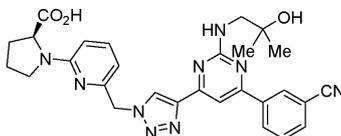
Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (d,

$J=7,2$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=8,0$, 8,0 Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=8,0$, 8,0 Гц, 1H), 6,56 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,73 (brs 1H), 5,52-5,36 (m, 2H), 4,56-4,47 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 2,38-2,04 (m, 4H), 1,30 (s, 6H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{29}H_{31}N_9O_3$: теор. 554,3, факт. 554,4.

Пример 267. (S)-1-[6-({4-[6-(м-Цианофенил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропиламино)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота

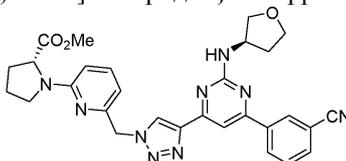


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,39 (brs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (dd, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,00 (brs, 1H), 6,47 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,59 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 5,53 (d, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,60 (brs, 1H), 4,34 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,53-3,33 (m, 3H), 2,27-2,12 (m, 1H), 2,06 (s, 1H), 2,04-1,84 (m, 2H), 1,14 (s, 6H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{28}H_{29}N_9O_3$: теор. 540,3, факт. 540,3.

Пример 268. Метил-(R)-1-{6-[(4-{2-[(R)-тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил}-2-пирролидинкарбоксилат

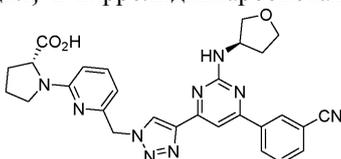


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=7,8$, 7,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,53-5,39 (m, 2H), 4,80 (brs, 1H), 4,54 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,18-3,85 (m, 3H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,50-3,39 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,22-2,00 (m, 3H), 2,01-1,89 (m, 1H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{29}H_{29}N_9O_3$: теор. 552,3, факт. 552,4.

Пример 269. (R)-1-{6-[(4-{2-[(R)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил}-2-пирролидинкарбоновая кислота

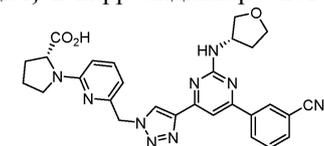


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,56 (dd, $J=7,8$, 7,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, $J=7,2$, 7,2 Гц, 1H), 6,67 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,45 (dd, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,68 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,53 (dd, $J=15,2$ Гц, 1H), 5,41 (dd, $J=15,2$ Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,77-4,65 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,11-3,95 (m, 2H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,72 (dd, $J=9,5$, 3,8 Гц, 1H), 3,58-3,32 (m, 2H), 2,42-2,95 (m, 3H), 1,99-1,85 (m, 1H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{28}H_{27}N_9O_3$: теор. 538,2, факт. 538,3.

Пример 270. (R)-1-{6-[(4-{2-[(S)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил}-2-пирролидинкарбоновая кислота

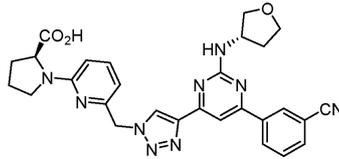


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 11,48 (brs, 1H), 8,67 (brs, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (dd, $J=8,0$, 8,0 Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=8,5$, 7,2 Гц, 1H), 6,76 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,95 (q, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,86-3,68 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,44 (q, $J=8,2$ Гц, 1H), 2,39-2,12 (m, 4H), 2,03-1,96 (m, 1H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{28}H_{27}N_9O_3$: теор. 538,2, факт. 538,3.

Пример 271. (S)-1-{6-[(4-{2-[(S)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил}-2-пирролидинкарбоновая кислота

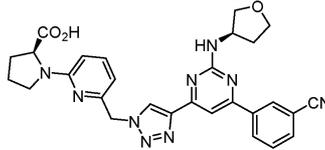


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 10,42 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 10,07 (d, J=8,0 Гц, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,43-9,34 (m, 1H), 9,25 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,99 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,07 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,58 (q, J=7,6 Гц, 1H), 5,46 (q, J=7,6 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,0, 3,9 Гц, 1H), 5,29-5,17 (m, 1H), 5,11-4,97 (m, 1H), 4,00-3,76 (m, 2H), 3,76-3,41 (m, 4H).

LC-MS: время удержания 3,15 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₈H₂₈N₉O₃: теор. 538,2, факт. 538,4.

Пример 272. (S)-1-[(4-{2-[(R)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота

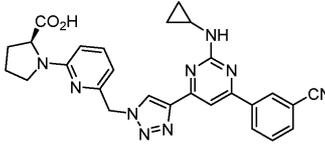


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 10,42 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 10,07 (d, J=8,0 Гц, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,43-9,34 (m, 1H), 9,25 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,99 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,07 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,58 (q, J=7,6 Гц, 1H), 5,46 (q, J=7,6 Гц, 1H), 5,33 (dd, J=9,0, 3,9 Гц, 1H), 5,29-5,17 (m, 1H), 5,11-4,97 (m, 1H), 4,00-3,76 (m, 2H), 3,76-3,41 (m, 4H).

LC-MS: время удержания 3,15 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₈H₂₈N₉O₃: теор. 538,2, факт. 538,3.

Пример 273. (S)-1-[(4-{6-(м-Цианофенил)-2-(циклопропиламино)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота

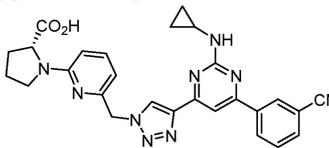


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,66 (brs, 1H), 8,63 (brs, 1H), 8,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,49 (dd, J=8,6, 3,1 Гц, 1H), 3,61-3,39 (m, 2H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,34-2,01 (m, 4H), 0,90-0,75 (m, 2H), 0,69-0,57 (m, 2H).

MS [M+H]⁺ для C₂₇H₂₅N₉O₂: теор. 508,2, факт. 508,4.

Пример 274. (R)-1-[(4-{6-(м-Цианофенил)-2-(циклопропиламино)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота

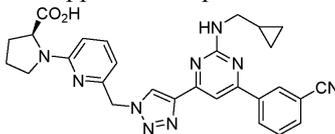


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,5, 7,2 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,67 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,51 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,46 (q, J=8,0 Гц, 1H), 3,31 (d, J=0,9 Гц, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,35-2,12 (m, 3H), 0,88-0,78 (m, 2H), 0,68-0,59 (m, 2H).

MS [M+H]⁺ для C₂₇H₂₅N₉O₂: теор. 508,2, факт. 508,3.

Пример 275. (S)-1-[(4-{6-(м-Цианофенил)-2-[(циклопропилметил)амино]-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота



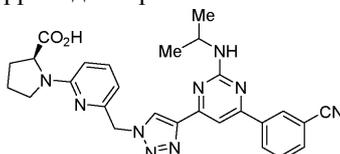
Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,59-7,45 (m, 1H), 6,65 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H),

4,47 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,51-3,36 (m, 2H), 2,39-2,22 (m, 1H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,37-1,10 (m, 2H), 0,57-0,49 (m, 2H), 0,37-0,28 (m, 2H).

LC-MS: время удержания 3,50 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{28}H_{28}N_9O_2$: теор. 522,2, факт. 522,3.

Пример 276. (S)-1-[6-({4-[6-(м-Цианофенил)-2-(изопропиламино)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота

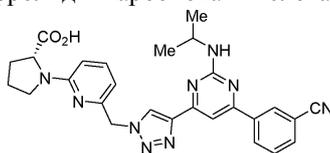


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,67 (brs, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (dd, J=7,2, 7,2 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 6,65 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,51 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,45 (q, J=8,2 Гц, 1H), 2,36-2,10 (m, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,31 (d, J=6,5 Гц, 1H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{27}N_9O_2$: теор. 510,2, факт. 510,3.

Пример 277. (R)-1-[6-({4-[6-(м-Цианофенил)-2-(изопропиламино)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота

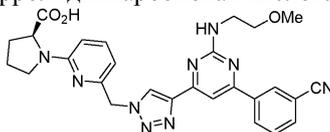


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 6,65 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,50 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,34 (brs, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 3,62-3,38 (m, 2H), 2,33-2,14 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,31 (d, J=6,6 Гц, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{27}N_9O_2$: теор. 510,6, факт. 510,4.

Пример 278. (S)-1-[6-({4-[6-(м-Цианофенил)-2-(2-метоксиэтиламино)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота

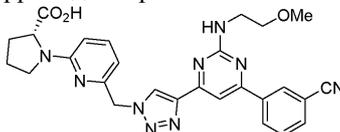


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55-8,44 (m, 1H), 8,00 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,75 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 6,55-6,38 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,67-3,34 (m, 7H), 3,28 (s, 3H), 2,30-1,89 (m, 2H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{27}N_9O_3$: теор. 526,2, факт. 526,3.

Пример 279. (R)-1-[6-({4-[6-(м-Цианофенил)-2-(2-метоксиэтиламино)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота

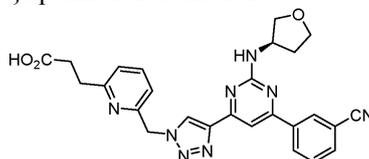


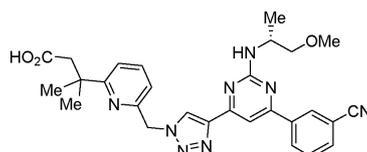
Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 11,54 (brs, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,54 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,5, 7,2 Гц, 1H), 6,66 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,51 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,51 (d, J=7,4 Гц, 1H), 3,76 (q, J=5,6 Гц, 2H), 3,64 (dd, J=5,6, 5,6 Гц, 2H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,37-2,10 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{27}N_9O_3$: теор. 526,2, факт. 526,4.

Пример 280. 3-{6-[(4-{2-[(R)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил}пропионовая кислота



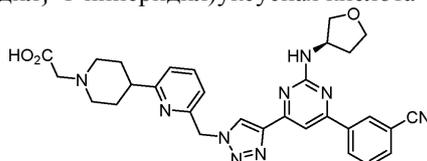


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

^1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82-7,70 (m, 1H), 7,45 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,56-4,41 (m, 1H), 3,56 (dd, $J=11,4, 6,1$ Гц, 1H), 3,45 (dd, $J=11,4, 5,8$ Гц, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,29 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 427,2, факт. 427,3.

Пример 286. (4-{6-[(4-{2-[(R)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-1-пиперидил)уксусная кислота

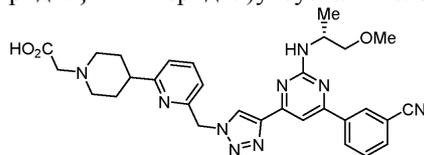


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (dd, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 2H), 5,78 (s, 2H), 4,62 (brs, 1H), 4,11-3,93 (m, 2H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,78-3,64 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,21-2,97 (m, 3H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,17-1,93 (m, 4H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_9\text{O}_3$: теор. 566,3, факт. 566,4.

Пример 287. (4-{6-[(4-{2-[(R)-2-Метокси-1-метилэтиламино]-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-1-пиперидил)уксусная кислота

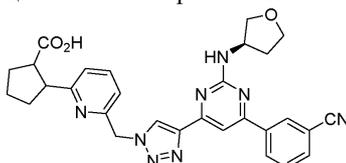


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,40 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,86-7,73 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,76-7,62 (m, 1H), 7,66 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,50-4,38 (m, 1H), 3,73-3,49 (m, 4H), 3,45 (dd, $J=7,4, 5,4$ Гц, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,21-2,98 (m, 3H), 2,21-2,05 (m, 4H), 1,29 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_3$: теор. 568,3, факт. 568,4.

Пример 288. 2-{6-[(4-{2-[(R)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(*m*-цианофенил)-4-пиримидинил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил}циклопентанкарбоновая кислота

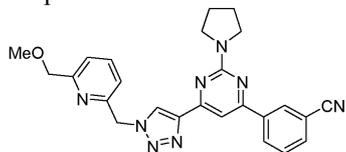


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,73-8,71 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47-8,41 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,13-4,01 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,76 (dd, $J=8,9, 3,9$ Гц, 1H), 3,64-3,59 (m, 0,5H), 3,51-3,47 (m, 0,5H), 3,26-3,21 (m, 0,5H), 3,14-3,08 (m, 0,5H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,19-1,65 (m, 8H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 537,2, факт. 537,3.

Пример 289. *m*-[6-(1-{[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(1-пирролидинил)-4-пиримидинил]бензонитрил

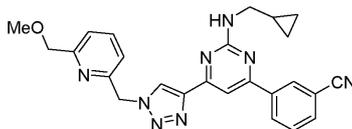


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,57-8,50 (m, 1H), 8,40-8,29 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,40 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 2,03 (s, 4H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{24}N_8O$: теор. 453,2, факт. 453,3.

Пример 290. м-{2-[(Циклопропилметил)амино]-6-(1-[[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил}бензонитрил

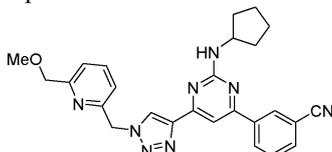


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,48 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,99 (dt, $J=7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,85 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,30 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 1,13 (s, 1H), 0,49-0,35 (m, 2H), 0,26 (dd, $J=5,8, 4,3$ Гц, 2H).

LC-MS: время удержания 3,48, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{24}N_8O$: теор. 453,2, факт. 453,2.

Пример 291. м-[2-(Циклопентиламино)-6-(1-[[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

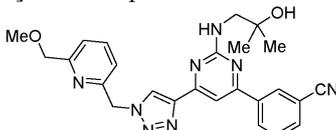


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 8,36-8,26 (m, 2H), 7,81 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,59 (td, $J=7,8, 3,4$ Гц, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,30-5,11 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,19-2,03 (m, 2H), 1,83-1,63 (m, 4H), 1,62-1,40 (m, 2H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{26}H_{26}N_8O$: теор. 467,2, факт. 467,3.

Пример 292. м-[2-(2-Гидрокси-2-метилпропиламино)-6-(1-[[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

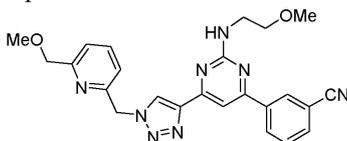


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (dd, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,56 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,53 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{26}N_8O_2$: теор. 471,2, факт. 471,3.

Пример 293. м-[2-(2-Метоксиэтиламино)-6-(1-[[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

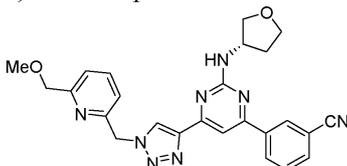


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 8,34-8,26 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,57 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,58 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,73 (q, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{24}H_{24}N_8O_2$: теор. 457,2, факт. 457,3.

Пример 294. м-{2-[(S)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(1-[[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил}бензонитрил



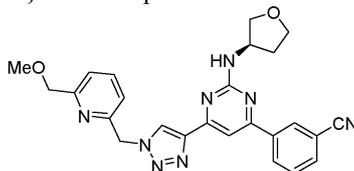
Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 8,36-8,26 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 1H), 7,41 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,38 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,90 (td, $J=8,4, 5,5$ Гц, 1H), 3,77 (dd, $J=9,3, 3,5$ Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,38 (m, 1H),

1,94 (m, 1H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{24}N_8O_2$: теор. 469,2, факт. 469,3.

Пример 295. м-{2-[(R)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил}бензонитрил

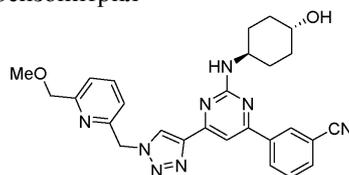


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49-8,42 (m, 1H), 8,35-8,26 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,63-7,53 (m, 1H), 7,40 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,41 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{24}N_8O_2$: теор. 469,2, факт. 469,3.

Пример 296. м-[2-(4-Гидроксициклогексиламино)-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

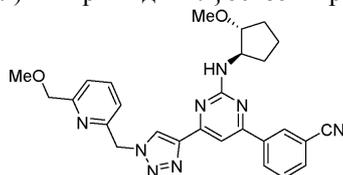


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46-8,40 (m, 1H), 8,30 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,11 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,14 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,02-3,87 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 2H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{28}N_8O_2$: теор. 497,3, факт. 497,3.

Пример 297. м-{2-[(1R,2R)-2-Метоксициклопентиламино]-6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил}бензонитрил

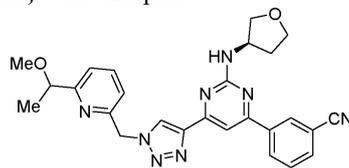


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 8,32 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,11 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,29-5,13 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,46-4,30 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,88-1,65 (m, 3H), 1,60-1,44 (m, 1H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{28}N_8O_2$: теор. 497,3, факт. 497,3.

Пример 298. м-{2-[(R)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(1-{[6-(1-метоксиэтил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил}бензонитрил

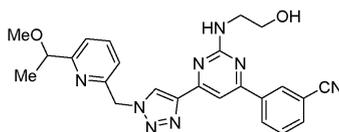


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,10 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,40 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,76 (dd, $J=9,3, 3,4$ Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,45-2,27 (m, 1H), 1,94 (dddd, $J=13,0, 7,4, 5,7, 4,0$ Гц, 1H), 1,46 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{26}H_{26}N_8O_2$: теор. 483,2, факт. 483,3.

Пример 299. м-[2-(2-Гидроксиэтиламино)-6-(1-{[6-(1-метоксиэтил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

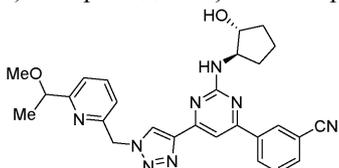


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,64 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,39 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,72 (m, 3H), 4,48-4,35 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,78-3,63 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,45 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 457,2, факт. 457,3.

Пример 300. м-[2-[(1R,2R)-2-Гидроксициклопентиламино]-6-(1-{6-(1-метоксиэтил)-2-пиридил}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил]бензонитрил

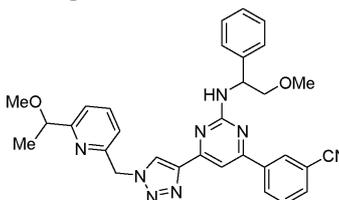


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (m, 2H), 8,27 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (dd, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,69 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,94-1,68 (m, 3H), 1,61 (m, 1H), 1,46 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 497,2, факт. 497,3.

Пример 301. м-[6-(1-{6-(1-Метоксиэтил)-2-пиридил}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-2-(2-метокси-1-фенилэтиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

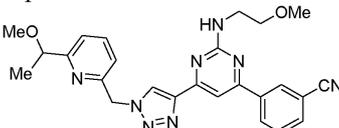


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,74-7,61 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,45 (d, $J=7,4$ Гц, 3H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,06 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,06 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,25 (m, 1H), 4,43 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,80-3,62 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,48 (d, $J=5,6$ Гц, 1H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 547,3, факт. 547,3.

Пример 302. м-[2-(2-Метоксиэтиламино)-6-(1-{6-(1-метоксиэтил)-2-пиридил}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил]бензонитрил

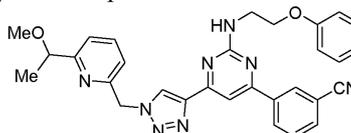


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,47 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,31 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,83 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,39 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,57 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,73 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,61 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,46 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 471,2, факт. 471,3.

Пример 303. м-[6-(1-{6-(1-Метоксиэтил)-2-пиридил}метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-2-(2-феноксиэтиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил



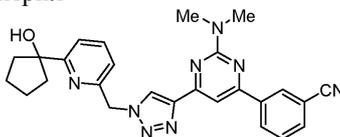
Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,75 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,20 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,91 (t, $J=7,3, 1,1$ Гц, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,34 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,20 (t, $J=6,0$ Гц, 2H),

3,82 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,5 Гц, 3H). ESI-MS

[M+H]⁺ для C₃₀H₂₉N₈O₂: теор. 533,2, факт. 533,3.

Пример 304. м-[2-(Диметиламино)-6-(1-{{6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

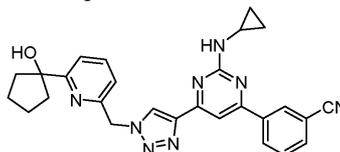


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,42-8,31 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,59 (dd, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,30 (m, 6H), 2,14-1,81 (m, 8H).

MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₆N₈O: теор. 467,2, факт. 467,3.

Пример 305. м-[2-(Циклопропиламино)-6-(1-{{6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

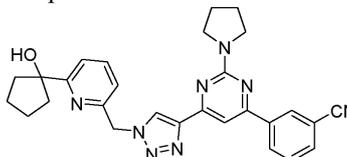


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,71 (dd, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,90 (p, J=7,9 Гц, 1H), 2,07-1,80 (m, 8H), 0,97-0,76 (m, 2H), 0,63-0,57 (m, 2H).

MS [M+H]⁺ для C₂₇H₂₆N₈O: теор. 479,2, факт. 479,3.

Пример 306. м-[6-(1-{{6-(1-Гидроксициклопентил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(1-пирролидинил)-4-пиримидинил]бензонитрил

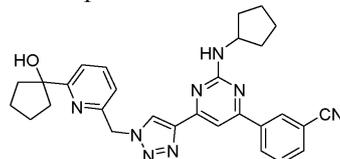


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57-8,52 (m, 1H), 8,38-8,30 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,38 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,69 (m, 4H), 2,08-1,74 (m, 12H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₈H₂₈N₈O: теор. 493,2, факт. 493,3.

Пример 307. м-[2-(Циклопентиламино)-6-(1-{{6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

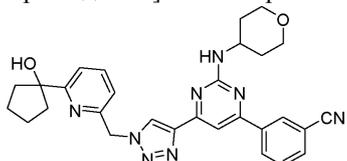


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,36-8,25 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,64-7,53 (m, 1H), 7,38 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,21 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 4H), 1,87 (m, 6H), 1,73 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₉H₃₀N₈O: теор. 507,3, факт. 507,3.

Пример 308. м-[6-(1-{{6-(1-Гидроксициклопентил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)-4-пиримидинил]бензонитрил



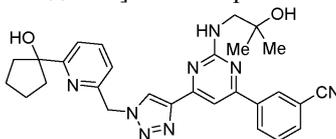
Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,63-8,54 (m, 1H), 8,52-8,42 (m, 1H), 8,04-7,91 (m, 1H), 7,85-7,69 (m, 3H), 7,64 (t, J=6,7 Гц, 1H), 7,20-7,05 (m, 1H), 5,85-5,79 (m, 2H), 5,77-5,70 (m, 1H), 4,16-4,00

(m, 1H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,05-1,49 (m, 12H), 1,22 (d, J=5,0 Гц, 1H).

LC-MS: Время удержания 3,03 мин, Метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{29}H_{31}N_8O_2$: теор. 523,3, факт. 523,3.

Пример 309. м-[6-(1-{[6-(1-Гидроксициклопентил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил



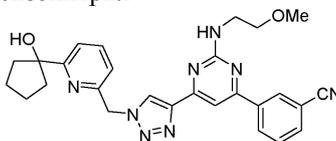
Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43-8,33 (m, 2H), 8,31-8,22 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75-7,64 (m, 2H), 7,56 (dd, J=8,3, 7,3 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,53 (d, J=6,1 Гц, 2H), 2,02-1,75 (m, 8H), 1,29 (s, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для

$C_{28}H_{30}N_8O_2$: теор. 511,3, факт. 511,3.

Пример 310. м-[6-(1-{[6-(1-Гидроксициклопентил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-метоксиэтиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

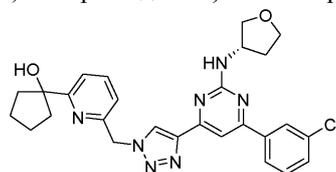


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 8,36-8,27 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,59 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,10-1,73 (m, 8H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{24}H_{28}N_8O_2$: теор. 597,2, факт. 597,2.

Пример 311. м-{2-[(S)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(1-{[6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил}бензонитрил

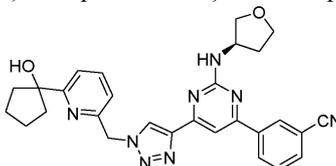


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 8,31 (d, J=9,7 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,58 (dd, J=8,5, 7,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,43 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,89 (ddd, J=9,9, 7,8, 5,8 Гц, 1H), 3,76 (dd, J=9,3, 3,4 Гц, 1H), 2,43-2,26 (m, 1H), 2,01-1,76 (m, 9H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{28}H_{28}N_8O_2$: теор. 509,2, факт. 509,2.

Пример 312. м-{2-[(R)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(1-{[6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил}бензонитрил

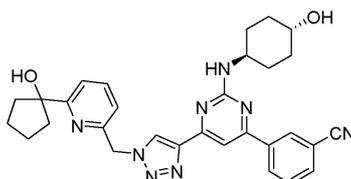


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 8,34-8,24 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=1,1 Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,55-5,33 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,09-3,95 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,76 (dd, J=9,3, 3,5 Гц, 1H), 2,44-2,28 (m, 1H), 2,08-1,76 (m, 9H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{28}H_{28}N_8O_2$: теор. 509,2, факт. 509,3.

Пример 313. м-[2-(4-Гидроксициклогексиламино)-6-(1-{[6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

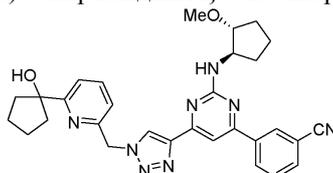


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,10 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,11-1,26 (m, 16H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₃₀H₃₂N₈O₂: теор. 537,3, факт. 537,3.

Пример 314. m-{2-[(1R, 2R)-2-Метоксициклопентиламино]-6-(1-{[6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил}бензонитрил

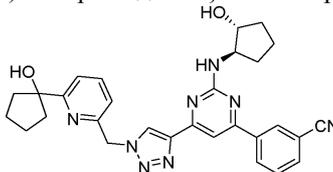


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,58 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,21 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,73 (dt, J=6,5, 3,5 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,35-2,17 (m, 1H), 2,08-1,65 (m, 12H), 1,54 (m, 1H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₃₀H₃₂N₈O₂: теор. 537,3, факт. 537,4.

Пример 315. m-2-[(1R, 2R)-2-Гидроксициклопентиламино]-6-(1-{[6-(1-гидроксициклопентил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил}бензонитрил

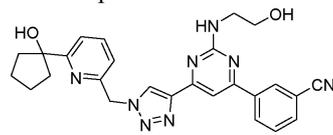


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (m, 2H), 8,26 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,53 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 2,34-2,21 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,04-1,68 (m, 8H), 1,61 (m, 2H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₉H₃₀N₈O₂: теор. 523,3, факт. 523,4.

Пример 316. m-[6-(1-{[6-(1-Гидроксициклопентил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-гидроксиэтиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

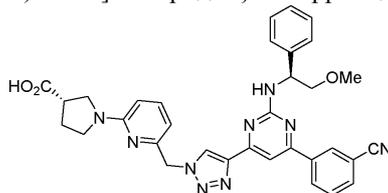


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48-8,38 (m, 2H), 8,35-8,26 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80-7,68 (m, 2H), 7,60 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,68 (s, 1H), 3,89 (t, J=4,9 Гц, 2H), 3,72 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,01 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₆N₈O₂: теор. 483,2, факт. 483,3.

Пример 317. (S)-1-{6-[(4-{2-[(S)-2-Метокси-1-фенилэтиламино]-6-(m-цианофенил)-4-пиримидинил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-3-пирролидинкарбоновая кислота

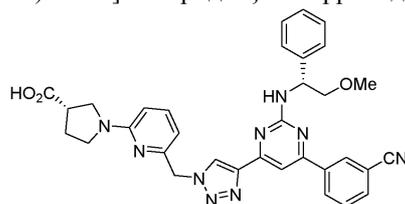


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78-8,36 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, J=19,9 Гц, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,32 (dd, J=8,6, 3,3 Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,28 (m, 5H), 2,65 (s, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,29-1,07 (m, 1H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{33}H_{31}N_9O_3$: теор. 602,3, факт. 602,4.

Пример 318. (S)-1-{6-[(4-{2-[(R)-2-Метокси-1-фенилэтиламино]-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-3-пирролидинкарбоновая кислота

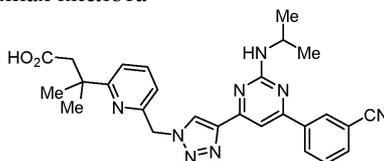


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78-8,36 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, $J=19,9$ Гц, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,32 (dd, $J=8,6, 3,3$ Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,28 (m, 5H), 2,65 (s, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,29-1,07 (m, 1H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{33}H_{31}N_9O_3$: теор. 602,3, факт. 602,4.

Пример 319. 3-[6-(4-[6-(м-Цианофенил)-2-(изопропиламино)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

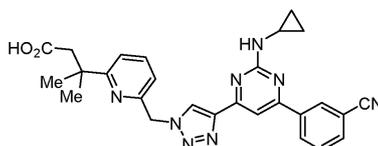


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,83-7,70 (m, 3H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,12 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,34-4,16 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,22 (d, $J=6,3$ Гц, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{28}N_8O_2$: теор. 497,2, факт. 497,4.

Пример 320. 3-[6-(4-[6-(м-Цианофенил)-2-(циклопропиламино)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

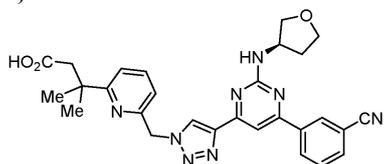


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,84-8,68 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57-8,47 (m, 1H), 8,00 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 1,33 (s, 6H), 0,77-0,70 (m, 2H), 0,59-0,52 (m, 2H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{26}N_8O_2$: теор. 495,2, факт. 495,3.

Пример 321. 3-{6-[(4-{2-[(R)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-3-метилмасляная кислота

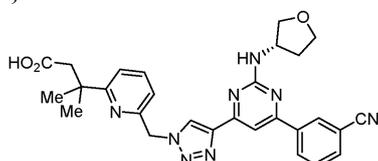


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,01 (dd, $J=8,8, 6,2$ Гц, 1H), 3,87 (q, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,33 (s, 6H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{28}H_{29}N_8O_3$: теор. 525,2, факт. 525,3.

Пример 322. 3-{6-[(4-{2-[(S)-Тетрагидрофуран-3-иламино]-6-(м-цианофенил)-4-пиримидинил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-3-метилмасляная кислота

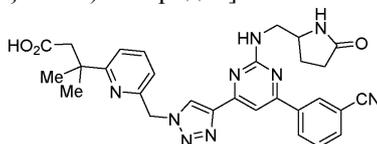


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,55-8,46 (m, 1H), 8,01 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82-7,71 (m, 2H), 7,39 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,63-4,47 (m, 1H), 4,01 (dd, $J=8,8, 6,2$ Гц, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,67-3,56 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,33 (s, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 525,2, факт. 525,3.

Пример 323. 3-[6-(4-[6-(*m*-Цианофенил)-2-[(5-оксо-2-пирролидинил)метил]амино}-4-пиримидинил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-3-метилмасляная кислота

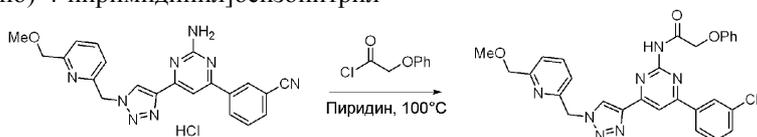


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 250.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (m, 3H), 7,99 (dd, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,63 (m, 3H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,24-2,02 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,37-1,24 (s, 6H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_9\text{O}_3$: теор. 552,2, факт. 552,3.

Пример 324. *m*-[6-(1-[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-феноксиацетиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

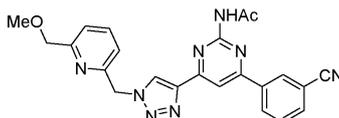


Смешивали *m*-[2-амино-6-(1-[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил]бензонитрил (20 мг, 0,045 ммоль) и феноксиацетилхлорид (8 мг, 0,045 ммоль) в пиридине при комнатной температуре и нагревали с перемешиванием при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, очищали методом обратноточной HPLC, а затем колоночной флэш-хроматографии, получая очищенное соединение (20 мг, 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H), 8,89 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,74 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,66-8,56 (m, 1H), 8,44-8,33 (m, 1H), 8,20-7,91 (m, 1H), 7,75-7,87 (m, 2H), 7,37 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,30-7,15 (m, 3H), 6,98-6,90 (m, 2H), 5,85 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 5,78-5,67 (m, 1H), 5,17 (d, $J=1,9$ Гц, 2H), 4,43 (d, $J=1,9$ Гц, 2H), 3,31 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 533,2, факт. 533,3.

Пример 325. *m*-[2-Ацетиламино-6-(1-[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил]бензонитрил

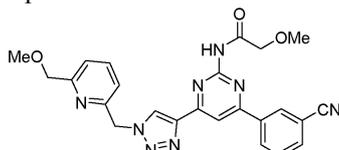


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,39-8,33 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (brs, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,73 (dd, $J=7,6, 7,6$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,12 (qd, $J=7,2, 1,6$ Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 441,2, факт. 441,3.

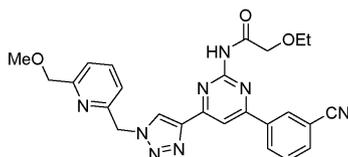
Пример 326. *m*-[2-(2-Метоксиацетиламино)-6-(1-[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил]бензонитрил



Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

LC-MS: время удержания 2,91 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 471,2, факт. 471,3.

Пример 327. *m*-[2-(2-Этоксиацетиламино)-6-(1-[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-4-пиримидинил]бензонитрил

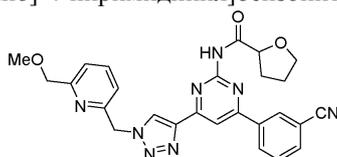


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,07 (s, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,47 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,43 (ddt, $J=8,0, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,71 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,65 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,78-3,64 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,36 (td, $J=7,0, 0,7$ Гц, 3H).

LC-MS: время удержания 3,03 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 485,2, факт. 485,3.

Пример 328. м-[6-{1-[[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-[(тетрагидрофуран-2-ил)карбониламино]-4-пиримидинил]бензонитрил

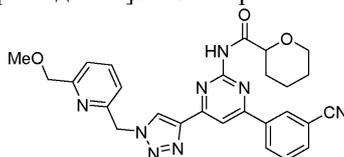


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,31 (s, 1H), 8,55 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 8,31 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,80 (dt, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,14 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,45-2,19 (m, 2H), 1,99 (dp, $J=13,3, 6,1$ Гц, 2H).

LC-MS: время удержания 3,03 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_3$, теор. 497,2, факт. 497,3.

Пример 329. м-[6-{1-[[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-[(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)карбониламино]-4-пиримидинил]бензонитрил

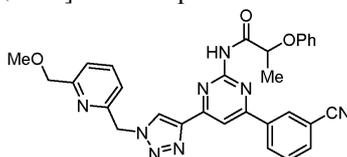


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,22 (s, 1H), 8,56 (tt, $J=1,7, 0,8$ Гц, 1H), 8,48 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,44 (dddd, $J=8,0, 1,9, 1,2$ Гц, 1H), 8,30 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,42 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,78-5,60 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,23 (d, $J=11,8$ Гц, 1H), 1,94 (d, $J=28,3$ Гц, 2H), 1,76-1,44 (m, 6H).

LC-MS: время удержания 3,33 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 511,2, факт. 511,3.

Пример 330. м-[6-{1-[[6-(Метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-2-(2-феноксипропиониламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

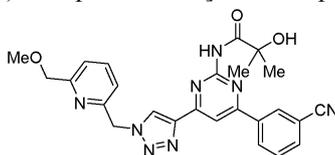


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,06 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45-8,37 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,72 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,12 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,09-6,99 (m, 3H), 5,74 (s, 2H), 4,89 (brs, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 1,72 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 547,2, факт. 547,3.

Пример 331. м-[2-(2-Гидрокси-2-метилпропиониламино)-6-(1-[[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

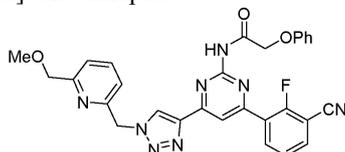


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,86 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,77 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

LC-MS: время удержания 2,85 мин, метод А; ES-MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₅N₈O₃: теор. 485,2, факт. 485,3.

Пример 332. 2-Фтор-3-[6-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-феноксиацетиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

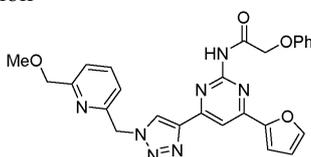


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,99 (brs, 1H), 8,51 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,78 (dd, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,36 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,50 (s, 2H).

MS [M+H]⁺ для C₂₉H₂₃FN₈O₃: теор. 551,2, факт. 551,3.

Пример 333. 1-[6-(2-Фуранил)-4-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидиниламино]-2-фенокси-1-этанол

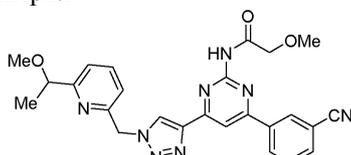


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,71 (td, J=7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 3H), 7,11 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,61 (ddd, J=3,5, 2,6, 1,6 Гц, 1H), 5,74 (d, J=2,0 Гц, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,59 (d, J=1,9 Гц, 2H), 3,49 (s, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₆H₂₃N₇O₄: теор. 498,2, факт. 498,3.

Пример 334. m-[2-(2-Метоксиацетиламино)-6-(1-{[6-(1-метоксиэтил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

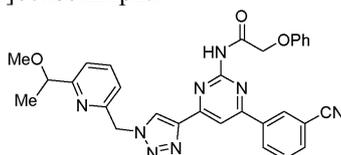


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (dt, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (dq, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,68 (dtd, J=27,0, 7,8, 1,1 Гц, 2H), 7,41 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,43 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,46 (dd, J=6,5, 1,2 Гц, 3H).

LC-MS: время удержания 3,00 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₅N₈O₃: теор. 485,2, факт. 485,3.

Пример 335. m-[6-(1-{[6-(1-Метоксиэтил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-феноксиацетиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

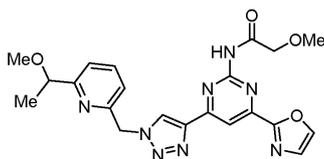


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,37 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,82 (dt, J=25,2, 7,8 Гц, 2H), 7,36 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=8,4, 7,0 Гц, 2H), 7,19 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,93 (ddd, J=12,2, 6,6, 3,8 Гц, 3H), 5,86 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,30 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,16 (d, J=0,9 Гц, 3H), 1,42-1,21 (m, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₃₀H₂₆N₈O₃: теор. 547,2, факт. 548,3.

Пример 336. 1-[4-(1-{[6-(1-Метоксиэтил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(1,3-оксазол-2-ил)-2-пиримидиниламино]-2-фенокси-1-этанол

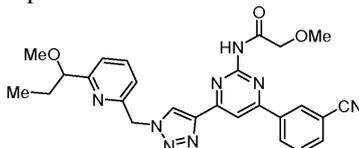


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,34-7,25 (m, 3H), 7,05 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,98 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,40 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,38 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_4$: теор. 513,2, факт. 513,3.

Пример 337. м-[2-(2-Метоксиацетиламино)-6-(1-{6-(1-метоксипропил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

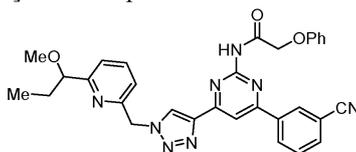


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324, получая 16 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,90 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,66-8,56 (m, 1H), 8,37 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,12-7,98 (m, 1H), 7,87 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,80 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,13 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,68 (p, $J=7,0$ Гц, 2H), 0,84-0,72 (m, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 499,2, факт. 499,3.

Пример 338. м-[6-(1-{6-(1-Метоксипропил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-феноксиацетиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

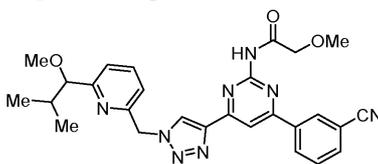


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324, получая 31 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,03 (s, 1H), 8,56-8,46 (m, 2H), 8,45-8,39 (m, 1H), 8,38-8,26 (m, 1H), 7,80 (dq, $J=7,7$, 1,3 Гц, 1H), 7,71 (td, $J=7,9$, 1,9 Гц, 1H), 7,64 (td, $J=7,7$, 1,7 Гц, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,12-7,01 (m, 4H), 5,79-5,68 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,21 (dd, $J=7,0$, 5,4 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 2H), 0,97-0,84 (m, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 561,2, факт. 561,4.

Пример 339. м-[2-(2-Метоксиацетиламино)-6-(1-{6-(1-метокси-2-метилпропил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

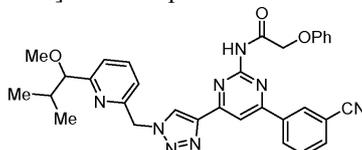


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324, получая 16 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,89 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,12-7,99 (m, 1H), 7,87 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,80 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,92 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,94 (q, $J=6,7$ Гц, 1H), 0,80 (dd, $J=6,7$, 1,3 Гц, 3H), 0,71 (dd, $J=6,9$, 1,3 Гц, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_3$: теор. 513,2, факт. 513,4.

Пример 340. м-[6-(1-{6-(1-Метокси-2-метилпропил)-2-пиридил}метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-феноксиацетиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил



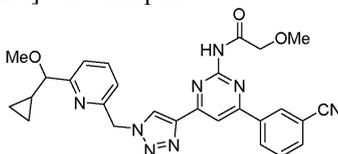
Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324, получая 33 мг желтовато-

коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 1H), 8,50 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,46-8,40 (m, 1H), 8,33 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (dt, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,74-7,60 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,26 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,00 (dd, J=6,3, 1,7 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 1H), 0,92 (dd, J=6,8, 1,7 Гц, 3H), 0,82 (dd, J=6,8, 1,7 Гц, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₃₂H₃₀N₈O₃: теор. 575,3, факт. 575,4.

Пример 341. м-[6-(1-{[6-(Циклопропилметоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-метоксиацетиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

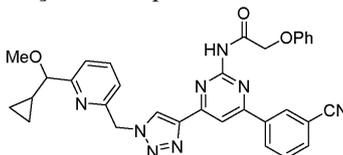


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324, получая 17 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,90 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,61 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,37 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,11-8,03 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,80 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,67 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,16-0,97 (m, 1H), 0,55-0,37 (m, 2H), 0,35-0,16 (m, 2H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₇H₂₆N₈O₃: теор. 511,2, факт. 511,3.

Пример 342. м-[6-(1-{[6-(Циклопропилметоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-феноксиацетиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил



Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324, получая 31 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,01 (s, 1H), 8,54-8,48 (m, 2H), 8,41 (ddt, J=8,0, 1,8, 1,1 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,79 (dq, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,71 (td, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,40 (dt, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,12 (dt, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,72 (dd, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,18-1,08 (m, 1H), 0,91-0,79 (m, 1H), 0,62 (dddd, J=12,1, 8,6, 5,7, 1,1 Гц, 1H), 0,54-0,34 (m, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₃₂H₂₈N₈O₃: теор. 573,2, факт. 573,3.

Пример 343. м-[6-(1-{[6-(Циклопентилметоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-метоксиацетиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

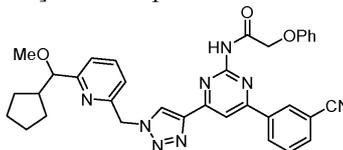


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324, получая 15 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,89 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,74 (dd, J=2,4, 1,1 Гц, 1H), 8,61 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,36 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,88-7,76 (m, 2H), 7,34 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,37 (d, J=1,3 Гц, 2H), 3,96 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,59 (d, J=10,3 Гц, 1H), 1,51-1,09 (m, 7H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₉H₃₀N₈O₃: теор. 539,3, факт. 539,3.

Пример 344. м-[6-(1-{[6-(Циклопентилметоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-феноксиацетиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил



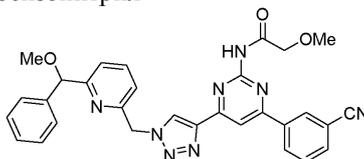
Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324, получая 15 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,92 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,76 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,66-8,53 (m, 1H), 8,38 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,94-7,73 (m, 2H), 7,37-7,17 (m, 4H), 7,04-6,85 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,95 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,14 (q, J=1,1 Гц, 1H), 1,58 (d,

$J=9,6$ Гц, 1H), 1,53-1,08 (m, 7H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{34}H_{32}N_8O_3$: теор. 601,3.

Пример 345. м-[2-(2-Метоксиацетиламино)-6-(1-{{6-(метоксифенилметил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиримидинил]бензонитрил

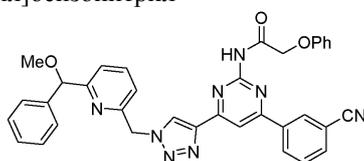


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324, получая 17 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,54 (s, 1H), 8,86 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,76 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,89-7,76 (m, 2H), 7,49 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,27-7,14 (m, 4H), 5,85 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{30}H_{26}N_8O_3$: теор. 547,2, факт. 547,3.

Пример 346. м-[6-(1-{{6-(Метоксифенилметил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-феноксиацетиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

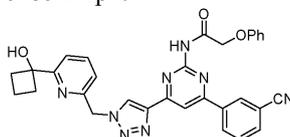


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324, получая 31 мг желтовато-коричневого твердого вещества.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,54 (td, $J=1,7, 0,9$ Гц, 1H), 8,48-8,39 (m, 2H), 8,37-8,29 (m, 1H), 7,81 (dq, $J=8,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,40 (dtd, $J=6,8, 1,3, 0,7$ Гц, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 4H), 5,70 (d, $J=2,1$ Гц, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,43 (s, 3H).

ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{35}H_{28}N_8O_3$: теор. 609,2, факт. 609,4.

Пример 347. м-[6-(1-{{6-(1-Гидроксициклобутил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-феноксиацетиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

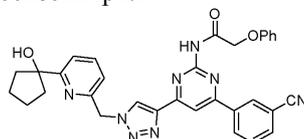


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (brs, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,66 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,12-6,97 (m, 3H), 5,77 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 2,66-2,43 (m, 4H), 2,20-2,01 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 1H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{31}H_{26}N_8O_3$: теор. 559,2, факт. 559,4.

Пример 348. м-[6-(1-{{6-(1-Гидроксициклопентил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-(2-феноксиацетиламино)-4-пиримидинил]бензонитрил

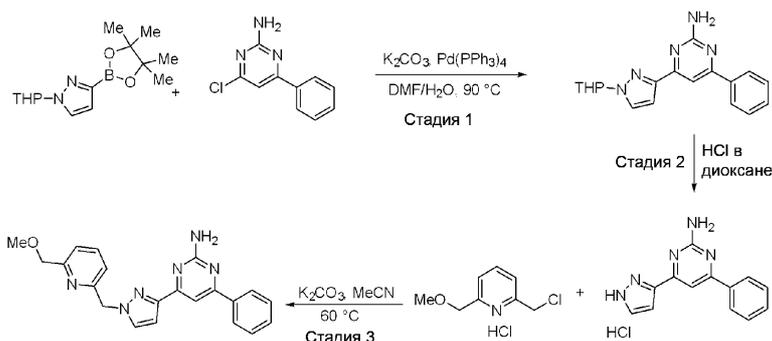


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 324.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (brs, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,46-8,40 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,82 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 2H), 7,66 (dd, $J=7,8, 7,8$ Гц, 2H), 7,44-7,27 (m, 2H), 7,14-6,97 (m, 3H), 5,77 (s, 2H), 4,79 (brs, 2H), 2,07-1,91 (m, 8H).

MS $[M+H]^+$ для $C_{32}H_{28}N_8O_3$: теор. 573,2, факт. 573,4.

Пример 349. 6-(1-{{6-(Метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1H-пирозол-3-ил)-4-фенил-2-пиримидиниламин



Стадия 1. Смесь производного 3-пиразолбороната (875 мг, 3,2 ммоль), производного хлорпиримидина (500 мг, 2,5 ммоль) и K_2CO_3 (1,04 г, 7,5 ммоль) суспендировали в 10 мл DMF и 2,5 мл H_2O . Содержимое дегазировали пропусканием N_2 через раствор. В эту дегазированную реакционную смесь добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (290 мг, 0,25 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 10 ч. После охлаждения реакции до комнатной температуры добавляли 10 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали водный слой EtOAc (2×25 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле, получая требуемый продукт (522 мг, 65%).

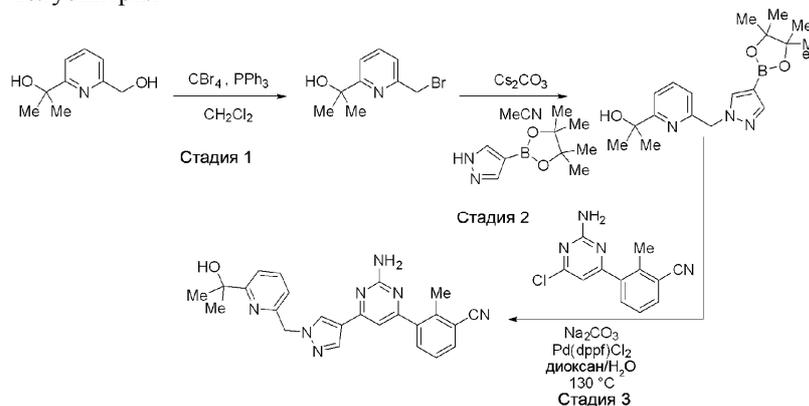
Стадия 2. В раствор ТНР-пиразола из стадии 1 (114 мг, 0,36 ммоль) в 2 мл MeOH добавляли 2 мл 4н. HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворители выпаривали под давлением, а неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3. В смесь неочищенного продукта из стадии 2 (0,36 ммоль), производного хлорметилпиридина (112,4 мг, 0,54 ммоль) в 2 мл безводного MeCN добавляли K_2CO_3 (248 мг, 1,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч. После охлаждения реакции до комнатной температуры добавляли 10 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали водный слой EtOAc (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , упаривали и очищали методом хроматографии на силикагеле, получая требуемый продукт А0001028 (94 мг, 70%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,10-8,01 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,58 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,34 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,56 (s, 4H), 5,43 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,48 (s, 3H).

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$: теор. 373,2, факт. 373,2.

Пример 350. 6-[2-Амино-6-(1-{6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-пиридил}метил)-1H-пиразол-4-ил]-4-пиримидинил]-2-толуонитрил



Стадия 1. В раствор 2-(6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)пропан-2-ола (2,13 г, 12,7 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (127 мл, 0,1 М) в атмосфере N_2 добавляли CBr_4 (4,7 г, 14,0 ммоль, 1,1 экв.), а затем трифенилфосфин (3,7 г, 14,0 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После этого реакционную смесь переносили в делительную воронку и промывали насыщенным водным NaHCO_3 (150 мл). Органическую фазу собирали, сушили над MgSO_4 и упаривали в вакууме. Полученное масло очищали методом колоночной хроматографии ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \Rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 9:1), получая 2-(6-(бромметил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (2,0 г, выход 69%) в виде желтого масла.

Стадия 2. Вносили 2-(6-(бромметил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (1,0 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.) и пинаколовый эфир 4-пиразолбороновой кислоты (928 мг, 4,8 ммоль, 1,1 экв.) в MeCN (23 мл, 0,2 М) и добавляли Cs_2CO_3 (1,6 г, 4,8 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По завершении смесь разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и фильтровали через фриттованную воронку. Фильтрат упаривали в вакууме, получая 2-(6-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол, который использовали в следующих реакциях без даль-

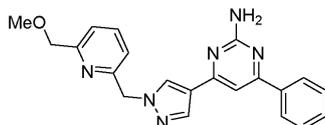
нейшей очистки.

Стадия 3. Вносили навески 2-(6-{{4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил}метил}-2-пиридил)-2-пропанола (86 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), 6-(2-амино-6-хлор-4-пиримидинил)-2-толуонитрила (67 мг, 0,28 ммоль, 1,1 экв.) и Na₂CO₃ (53 мг, 0,5 ммоль, 2 экв.) прямо во флакон. Добавляли H₂O (0,5 мл) и диоксан (1 мл) и дегазировали полученную суспензию N₂ около 15 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂ (9,2 мг, 0,013 ммоль, 5 моль %), и нагревали флакон в алюминиевом нагревательном блоке при 130°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и H₂O и экстрагировали. Объединенные органические слои сушили и упаривали. После очистки методом HPLC (2-100% H₂O/MeCN + 0,1% TFA) получали 33 мг белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (t, J=0,8 Гц, 1H), 8,16 (t, J=0,8 Гц, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,68 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,55 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,09-6,92 (m, 2H), 5,49 (d, J=7,3 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,49 (d, J=0,9 Гц, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₃N₇O: теор. 426,2, факт. 426,3.

Пример 351. 6-(1-{{6-(Метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1Н-пиразол-4-ил)-4-фенил-2-пиримидиниламин

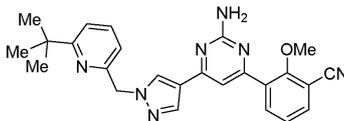


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 350, из соответствующих производных бороната и хлорпиримидина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8,12 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,67 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₁H₂₀N₆O: теор. 373,2, факт. 373,2.

Пример 352. 3-[2-Амино-6-(1-{{6-(трет-бутил)-2-пиридил}метил}-1Н-пиразол-4-ил)-4-пиримидинил]-2-анизонитрил

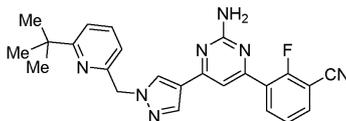


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 350, из соответствующих производных бороната и хлорпиримидина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,25 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,34 (s, 9H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₅H₂₅N₇O: теор. 440,2, факт. 440,3.

Пример 353. 3-[2-Амино-6-(1-{{6-(трет-бутил)-2-пиридил}метил}-1Н-пиразол-4-ил)-4-пиримидинил]-2-фторбензонитрил

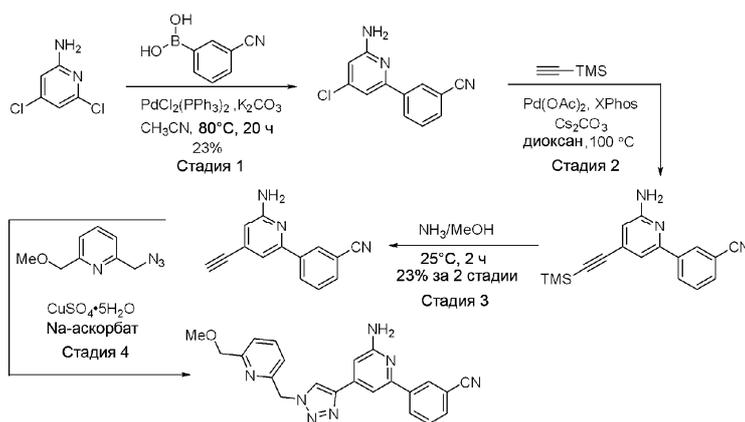


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 350, из соответствующих производных бороната и хлорпиримидина.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (t, J=7,7, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71 (dddd, J=7,7, 5,8, 1,8 Гц, 1H), 7,56 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,87 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 1,35 (s, 9H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₄H₂₂FN₇: теор. 428,2, факт. 428,4.

Пример 354. м-[6-Амино-4-(1-{{6-(метоксиметил)-2-пиридил}метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиридил]бензонитрил



Стадия 1. Во флаконе на 40 мл с магнитной мешалкой растворяли дихлорпиридин (652 мг, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) и бороновую кислоту (588 мг, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (16 мл, 0,25 М). Добавляли водный раствор K_2CO_3 (2 М, 2 мл, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) и дегазировали полученный раствор пропусканием N_2 в течение 10 мин. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (231 мг, 0,2 ммоль, 5 мол.%) и нагревали смесь при 80°C в атмосфере азота в течение 20 ч. После этого реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), фильтровали через целит и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/ EtOAc , градиент от 0 до 100%), получая продукт в виде белого твердого вещества (211 мг, выход 23%).

Стадия 2. Суспендировали арилхлорид (336 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (16,8 мг, 0,075 ммоль, 5 мол.%), XPhos (71,5 мг, 0,15 ммоль, 10 мол.%) и Cs_2CO_3 (1,47 г, 4,5 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (7,5 мл, 0,2 М). Раствор дегазировали пропусканием N_2 в течение 5 мин, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли шприцем TMSA (1,04 мл, 7,5 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 3 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (30 мл), фильтровали через целит и упаривали в вакууме, получая неочищенный продукт, который использовали без дополнительной очистки на стадии 3.

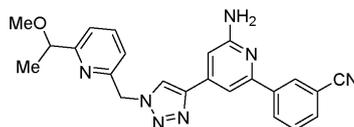
Стадия 3. Во флаконе на 40 мл суспендировали неочищенный защищенный TMS алкин из стадии 2 в MeOH (2,9 мл) и добавляли раствор аммиака в MeOH (7н., 0,42 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого реакционную смесь упаривали в вакууме. Неочищенный коричневый остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/ EtOAc , градиент от 0 до 100%), получая алкин в виде бледно-бежевого твердого вещества (73,6 мг, выход 23% за две стадии).

Стадия 4. Выполняли так же, как в примере 1.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,09 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,51 (dd, $J=4,6, 2,8$ Гц, 1H), 8,37 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,06 (t, $J=6,5$ Гц, 1H), 7,91-7,78 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,55 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 5,86-5,80 (m, 2H), 4,47-4,41 (m, 2H), 3,35-3,29 (m, 3H).

LC-MS: время удержания 2,290 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{O}$: теор. 398,2, факт. 398,1.

Пример 355. *m*-[6-Амино-4-(1-{[6-(1-метоксиэтил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиридил]бензонитрил

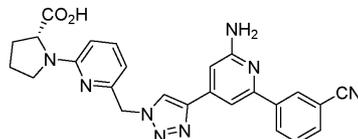


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 354.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36-8,29 (m, 1H), 8,26-8,18 (m, 1H), 8,13-8,05 (m, 1H), 7,73 (td, $J=7,7, 4,5$ Гц, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,41 (dd, $J=7,9, 4,0$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J=7,7, 4,0$ Гц, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 5,77-5,68 (m, 2H), 4,64 (brs, 2H), 4,51-4,36 (m, 1H), 3,39-3,28 (m, 3H), 1,51-1,43 (m, 3H).

LC-MS: время удержания 2,30 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}$: теор. 412,2, факт. 412,3.

Пример 356. (R)-1-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиридил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил]-2-пирролидинкарбоновая кислота

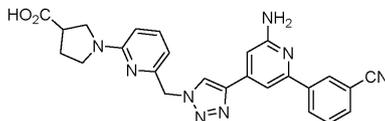


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 354.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,12 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,52 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,47 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 5,15 (d, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,63 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 2,39-2,18 (m, 3H), 2,17-2,05 (m, 1H).

LC-MS: время удержания 2,29 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 467,2, факт. 467,3.

Пример 357. 1-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиридил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-3-пирролидинкарбоновая кислота

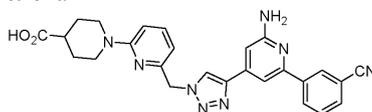


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 354.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (dd, $J=8,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,49-6,35 (m, 2H), 6,26 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,62-3,20 (m, 5H), 2,20-2,02 (m, 2H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 467,2, факт. 467,3.

Пример 358. 1-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиридил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]-4-пиперидинкарбоновая кислота

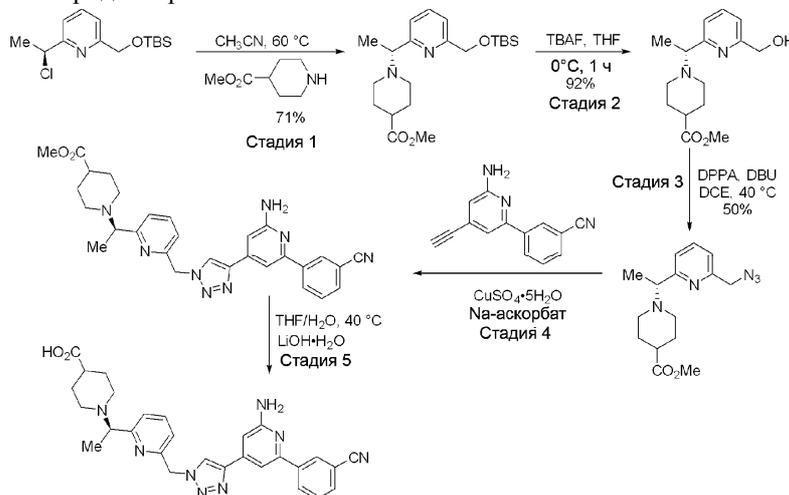


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 354.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10-8,01 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,69 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,45-4,34 (m, 2H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,72-2,59 (m, 1H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,79-1,60 (m, 2H).

LC-MS: время удержания 2,27 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 481,2, факт. 481,3.

Пример 359. 1-[(*R*)-1-[6-(4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиридил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-пиридил]этил]-4-пиперидинкарбоновая кислота



Стадия 1. Растворяли пиридилхлорид (297 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) и пиперидин (476 мг, 3,33 ммоль, 3,2 экв.) в безводном CH_3CN (1,73 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3,5 ч. После этого реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), получая продукт (292 мг, выход 71%).

Стадия 2. В охлаждаемый на льду раствор TBS-защищенного спирта (292 мг, 0,744 ммоль, 1,0 экв.) в THF (1,9 мл, 0,4 М) по каплям добавляли TBAF (1 М раствор в THF, 0,74 мл, 0,74 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После этого реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), получая продукт в виде бесцветного масла (190 мг, выход 92%).

Стадия 3. В раствор спирта (180 мг, 0,647 ммоль, 1,0 экв.) в 1,2-DCE (0,72 мл, 0,9 М) при комнатной температуре добавляли DPPA (0,17 мл, 0,776 ммоль, 1,2 экв.), а затем DBU (0,12 мл, 0,776 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем при 40°C в течение 4 ч. После этого реакционную смесь упаривали в вакууме, а полученный остаток очища-

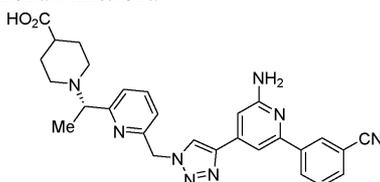
ли методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc), получая продукт в виде светло-бежевого масла (98,6 мг, выход 50%).

Стадии 4 и 5. Выполняли так же, как в примере 125.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,44 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,97 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,58 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,64-4,45 (m, 1H), 3,62-3,46 (m, 1H), 3,24-3,05 (m, 1H), 2,88-2,54 (m, 2H), 2,45-2,20 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 4H), 1,56 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

LC-MS: время удержания 2,02 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 509,2, факт. 509,3.

Пример 360. 1-[(S)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиридил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]этил]-4-пиперидинкарбоновая кислота

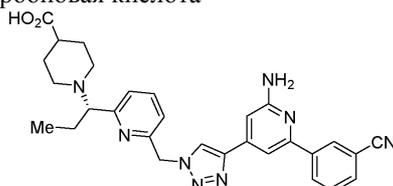


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 359.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,97 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,92-7,82 (m, 1H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,56 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,63-4,49 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,88-2,56 (m, 2H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,96-1,63 (m, 4H), 1,56 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

LC-MS: время удержания 2,02 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 509,2, факт. 509,3.

Пример 361. 1-[(S)-1-[6-({4-[2-Амино-6-(*m*-цианофенил)-4-пиридил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-2-пиридил]пропил]-4-пиперидинкарбоновая кислота

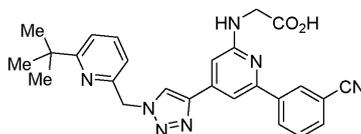


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 359.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,54 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,06-7,95 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=7,9, 3,3$ Гц, 2H), 5,98-5,91 (m, 2H), 4,34 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 1H), 2,27-1,61 (m, 8H), 0,59 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

LC-MS: время удержания 2,08 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_2$: теор. 523,3, факт. 523,3.

Пример 362. [6-(*m*-Цианофенил)-4-(1-{{6-(трет-бутил)-2-пиридил}метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиридиламино]уксусная кислота

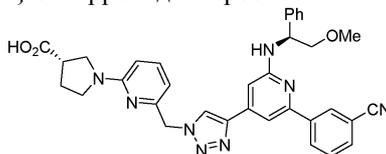


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 354.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33-8,09 (m, 2H), 7,63-7,33 (m, 4H), 7,04-6,86 (m, 3H), 5,63 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 1,31 (s, 9H).

LC-MS: время удержания 3,35 мин, метод А; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$: теор. 468,2, факт. 468,3.

Пример 363. (S)-1-{6-[(4-{2-[(S)-2-Метокси-1-фенилэтиламино]-6-(*m*-цианофенил)-4-пиридил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]-2-пиридил}-3-пирролидинкарбоновая кислота



Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 354.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,52-7,34 (m, 5H), 7,33-7,22 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,65-6,56 (m, 1H), 6,34 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,62-5,39 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,21 (dd,

$J=8,4, 3,9$ Гц, 1H), 4,01-3,65 (m, 2H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,37-3,14 (m, 1H), 2,44-2,23 (m, 2H), 1,32-1,17 (m, 1H).

LC-MS: время удержания 3,25 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{34}H_{33}N_8O_3$: теор. 601,3, факт. 601,4.

Пример 364. (S)-1- $\{6-[(4-2-[(R)-2-Метокси-1-фенилэтиламино]-6-(м-цианофенил)-4-пиридил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил\}$ -2-пиридил}-3-пирролидинкарбоновая кислота

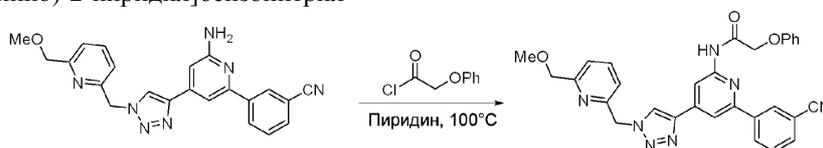


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 354.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,51-7,35 (m, 5H), 7,33-7,23 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,36-6,30 (m, 1H), 5,60-5,40 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,19 (dd, $J=8,2, 4,0$ Гц, 1H), 3,96-3,70 (m, 2H), 3,65-3,47 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,37-3,12 (m, 1H), 2,43-2,18 (m, 2H), 1,33-1,18 (m, 1H).

LC-MS: время удержания 3,25 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{34}H_{33}N_8O_3$: теор. 601,3, факт. 601,4.

Пример 365. м-[4-(1- $\{6-(Метоксиметил)-2-пиридил\}$ метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-6-(2-феноксаацетиламино)-2-пиридил]бензонитрил

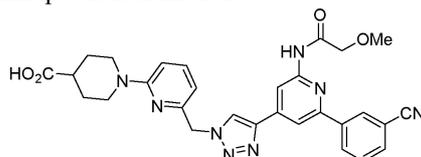


Методика. В раствор аминопиридина (30,6 мг, 76,9 мкмоль, 1,0 экв.) в пиридине (0,3 мл) в стеклянном флаконе добавляли 2-феноксаацетилхлорид (0,01 мл, 76,9 мкмоль, 1,0 экв.) Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до 25°C и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии ($CH_2Cl_2/MeOH$), получая продукт (15 мг, выход 25%).

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,10-8,97 (m, 1H), 8,56-8,48 (m, 1H), 8,47-8,40 (m, 1H), 8,33-8,25 (m, 2H), 8,25-8,18 (m, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,17 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,51 (s, 3H).

LC-MS: время удержания 3,38 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ for $C_{30}H_{26}N_7O_3$: теор. 532,2, факт. 532,3.

Пример 366. 1-[6-($\{4-[6-(м-Цианофенил)-2-(2-метоксаацетиламино)-4-пиридил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил\}$ метил)-2-пиридил]-4-пиперидинкарбоновая кислота

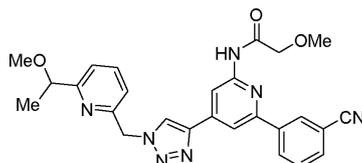


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 365.

1H -ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,84-8,77 (m, 2H), 8,57-8,54 (m, 1H), 8,53-8,46 (m, 1H), 8,32-8,26 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 7,74 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 6,79 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,34-4,20 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,07-2,92 (m, 2H), 2,66-2,48 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,71-1,51 (m, 2H).

LC-MS: время удержания 3,13 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{29}H_{29}N_8O_4$: теор. 553,2, факт. 553,4.

Пример 367. м-[6-(2-Метоксаацетиламино)-4-(1- $\{6-(1-метоксизтил)-2-пиридил\}$ метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-2-пиридил]бензонитрил

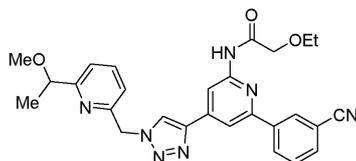


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 365.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 8,50-8,36 (m, 2H), 8,32-8,18 (m, 3H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,58 (tt, $J=7,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J=7,6, 1,2$ Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,47 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

LC-MS: время удержания 2,25 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{26}H_{26}N_7O_3$: теор. 484,2, факт. 484,3.

Пример 368. м-[6-(2-Этоксиацетиламино)-4-(1-{[6-(1-метоксиэтил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиридил]бензонитрил

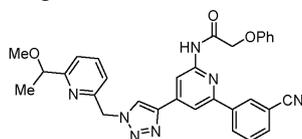


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 365.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 8,48 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,44 (t, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,29 (dt, $J=8,1, 1,5$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,59 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,11 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,44 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,72 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,47 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,37 (t, $J=7,0$ Гц, 3H).

LC-MS: время удержания 3,27 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{29}N_7O_3$: теор. 499,2, факт. 499,3.

Пример 369. м-[4-(1-{[6-(1-Метоксиэтил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-6-(2-феноксиацетиламино)-2-пиридил]бензонитрил

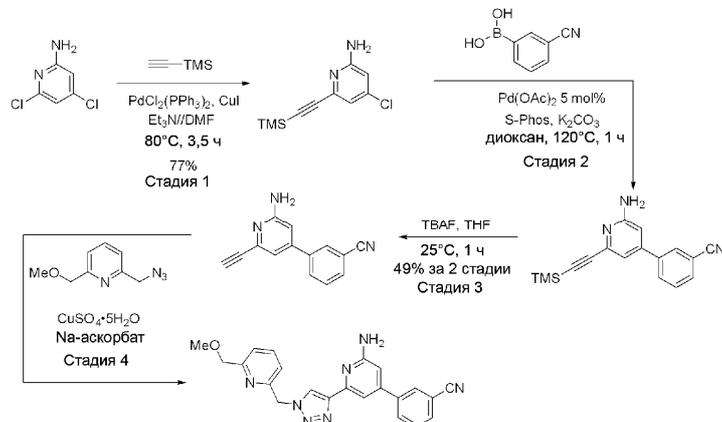


Данное соединение синтезировали таким же образом, как в примере 365.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,05 (s, 1H), 8,52 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,43 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,32-8,20 (m, 3H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,60 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,15-6,99 (m, 4H), 5,75 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,45 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,48 (d, $J=6,8$ Гц, 2H).

LC-MS: время удержания 3,59 мин, метод А; ESI-MS $[M+H]^+$ для $C_{31}H_{28}N_7O_3$: теор. 546,2, факт. 546,3.

Пример 370. м-[6-Амино-2-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-4-пиридил]бензонитрил



Стадия 1. Во флаконе на 40 мл с магнитной мешалкой смешивали дихлорпиридин (652 мг, 4,0 ммоль, 1,0 экв.), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (140 мг, 0,2 ммоль, 5 мол.%) и CuI (76 мг, 0,4 ммоль, 10 мол.%) в смеси Et_3N/DMF (1:1, 16 мл, 0,25 М). Полученную смесь дегазировали пропусканием N_2 в течение 10 мин. Затем шприцем добавляли TMSA (2,2 мл, 16 ммоль, 4,0 экв.) и перемешивали полученную смесь при $80^\circ C$ в течение 3 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме. Полученную смесь снова растворяли в $EtOAc$ (30 мл) и фильтровали через целит. Смесь опять упаривали в вакууме, а полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/ $EtOAc$, градиент от 0 до 100%), получая TMS-защищенный алкин (692 мг, выход 77%).

Стадия 2. Смешивали хлорпиридин (334 мг, 1,34 ммоль, 1,0 экв.) и бороновую кислоту (196 мг, 1,34 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (4,5 мл, 0,3 М). Добавляли водный раствор K_2CO_3 (2 М, 0,67 мл, 1,34 ммоль, 1,0 экв.) и дегазировали полученный раствор пропусканием N_2 в течение 10 мин. Добавляли $Pd(OAc)_2$ (15 мг, 0,067 ммоль, 5 мол.%) и S-Phos (55 мг, 0,134 ммоль, 10 мол.%) и перемешивали реакционную смесь при $120^\circ C$ в течение 1 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли $EtOAc$ (20 мл), фильтровали через целит и упаривали в вакууме, получая неочищенный продукт, который использовали на стадии 3 без дополнительной очистки.

Стадия 3. Во флаконе на 40 мл растворяли неочищенный TMS-защищенный алкин из стадии 2 в

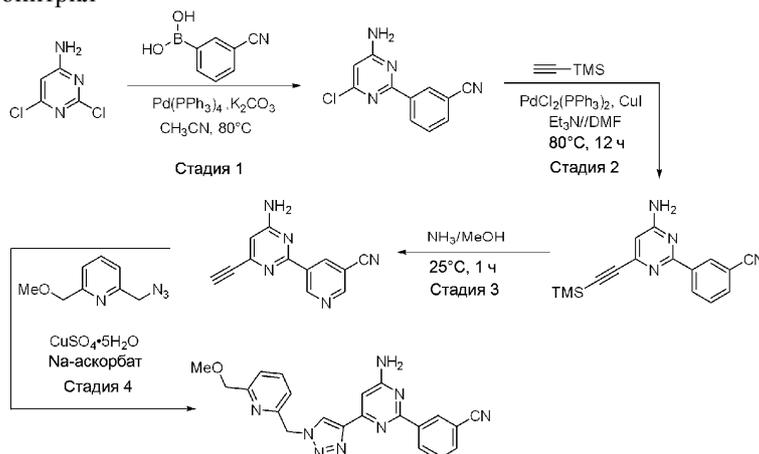
THF (2,7 мл) и по каплям добавляли раствор ТВАФ (1 М, 1,34 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого реакционную смесь упаривали в вакууме, а неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/ЕтОАс, градиент от 0 до 100%), получая продукт в виде бежевого твердого вещества (145 мг, выход 49% за две стадии).

Стадия 4. Выполняли так же, как в примере 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,76 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,58 (td, J=7,8, 0,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,08 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,61 (d, J=1,5 Гц, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,62-4,54 (m, 4H), 3,50 (s, 3H).

LC-MS: время удержания 2,25 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₂H₂₀N₇O: теор. 398,2, факт. 398,2.

Пример 371. м-[6-Амино-4-(1-{[6-(метоксиметил)-2-пиридил]метил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2-пиримидинил]бензонитрил



Стадия 1. Во флаконе на 40 мл с магнитной мешалкой растворяли дихлорпиримидин (656 мг, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) и бороновую кислоту (588 мг, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) в CH₃CN (16 мл, 0, 25 М). Добавляли водный раствор K₂CO₃ (2 М, 2 мл, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) и дегазировали полученный раствор пропусканием N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (231 мг, 0,2 ммоль, 5 мол.%) и нагревали смесь до 80°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После этого реакционную смесь разбавляли ЕтОАс (20 мл), фильтровали через целит и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/ЕтОАс, градиент от 0 до 100%), получая продукт в виде белого твердого вещества (360,4 мг, выход 39%).

Стадия 2. Во флаконе на 40 мл с магнитной мешалкой смешивали диарилхлорид (360 мг, 1,56 ммоль, 1,0 экв.), PdCl₂(PPh₃)₂ (54,8 мг, 0,0781 ммоль, 5 мол.%) и CuI (29,8 мг, 0,156 ммоль, 10 мол.%) в смеси Et₃N/DMF (1:1, 6,24 мл, 0,25 М). Полученную смесь дегазировали пропусканием N₂ в течение 10 мин. Затем шприцем добавляли TMSA (0,86 мл, 6,25 ммоль, 4,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали в вакууме. Полученную смесь снова растворяли в ЕтОАс (10 мл) и фильтровали через целит. Смесь опять упаривали в вакууме, а полученный остаток использовали прямо на следующей стадии без дальнейшей очистки.

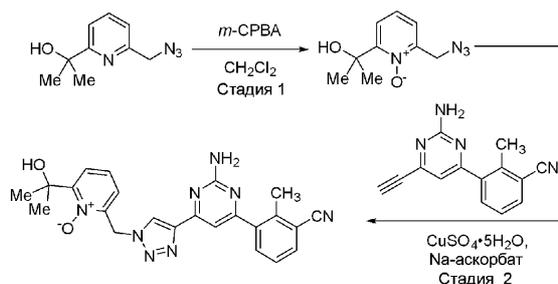
Стадия 3. Во флаконе на 40 мл суспендировали неочищенный TMS-защищенный алкин из стадии 2 в MeOH (3,12 мл) и добавляли раствор аммиака в MeOH (7н., 0,90 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После этого реакционную смесь упаривали в вакууме. Неочищенный коричневый остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/ЕтОАс, градиент от 0 до 100%), получая алкин в виде бледно-коричневого твердого вещества (59,7 мг, выход 17% за две стадии).

Стадия 4. Выполняли так же, как в примере 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (dt, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,98 (dt, J=1,1, 1,4 Гц, 1H), 7,87 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

LC-MS: время удержания 2,07 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₁H₁₉N₈O: теор. 399,2, факт. 399,2.

Пример 372. 2-({4-[2-Амино-6-(3-циано-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-1-ий-1-олат



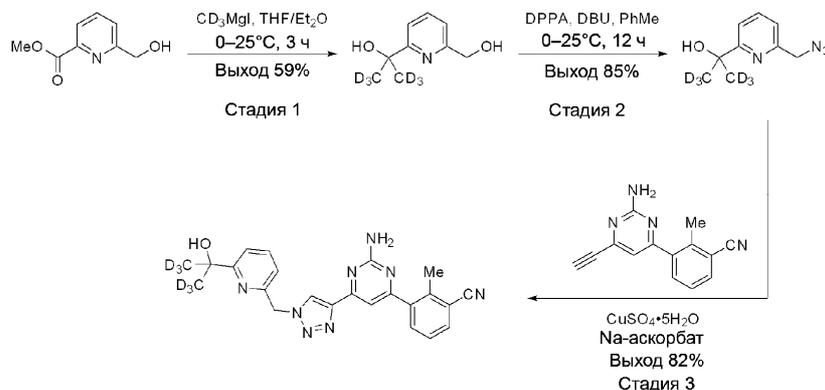
Стадия 1. В раствор азид (пример 1, продукт стадии 5, 384 мг, 2 ммоль, 1 экв.) с перемешиванием при комнатной температуре добавляли *m*-CPBA (~75 мас.%, 507 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали до завершения реакции по данным анализа LC-MS. Смесь упаривали и очищали методом флэш-хроматографии на SiO₂, получая производный N-оксид в виде желтого масла (366 мг, выход 88%).

Стадия 2. Выполняли так же, как в примере 1, стадия 6, получая указанное соединение в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,52 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,48-7,33 (m, 4H), 7,16 (dd, J=7,7, 2,0 Гц, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,17 (bs, 2H), 2,66-2,57 (m, 3H), 1,69 (d, J=1,1 Гц, 6H).

ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₃H₂₂N₈O₂: теор. 443,2, факт. 443,4.

Пример 373. 3-{2-Амино-6-[1-(6-[2-гидрокси(2H₆)пропан-2-ил]пиридин-2-ил)метил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]пиримидин-4-ил}-2-метилбензонитрил



Стадия 1. В охлаждаемый льдом раствор метил-d₃-йодида магния (47,9 мл, 47,8 ммоль, 1 M, 4,0 экв.) в атмосфере N₂ добавляли раствор пиридилового эфира (2,00 г, 12,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (22,0 мл, 0,54 M) на протяжении 30 мин. Затем ледяную баню убирали и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением по каплям насыщенного водного раствора NH₄Cl (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc 1:1), получая продукт (1,22 г, выход 59%).

Стадии 2 и 3. Выполняли так же, как в примере 1.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 7,77-7,62 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,14 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).

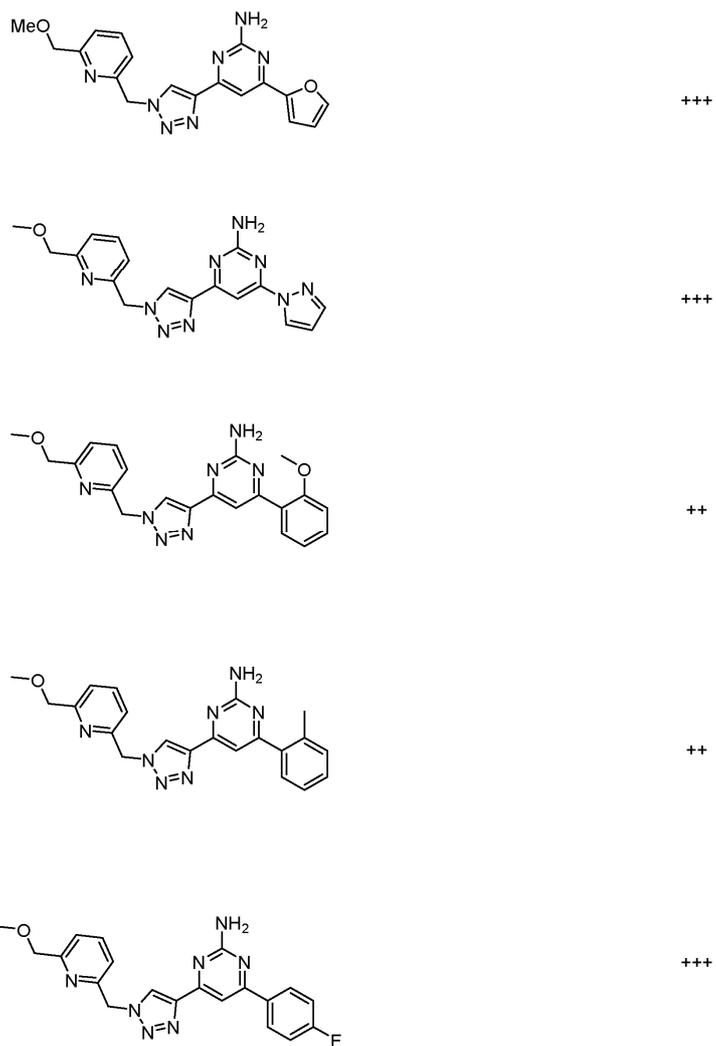
LC-MS: время удержания 2,71 мин, метод А; ESI-MS [M+H]⁺ для C₂₃H₁₇D₆N₈O: теор. 433,2, факт. 433,3.

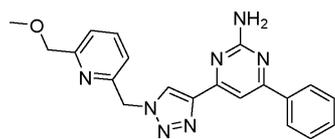
Биологический пример.

Определенные соединения оценивали по активности на аденозиновые A_{2A}-рецепторы, как описано выше для анализа цАМФ. K_B является мерой антагонизма/ингибирования (аналогично IC₅₀). Результаты представлены в таблице.

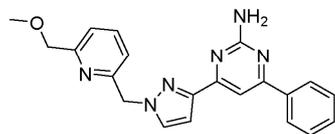
Конкретные примеры (активность: IC₅₀/K_B для A_{2A}R: + означает >1 мкМ, ++ означает от 100 нМ до 1 мкМ, +++ означает <100 нМ).

Активность.

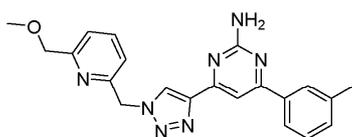




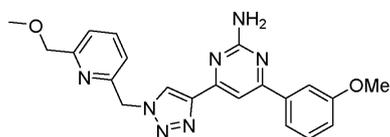
+++



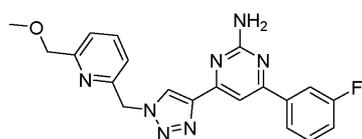
++



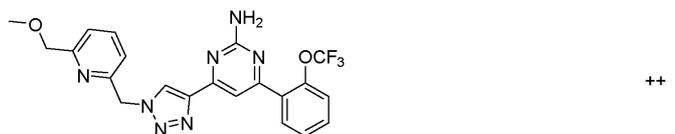
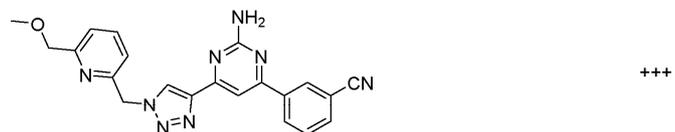
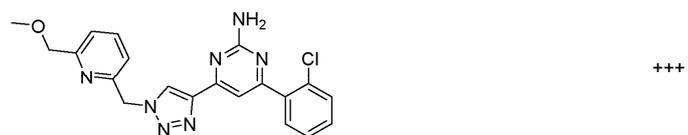
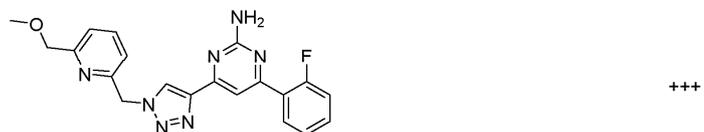
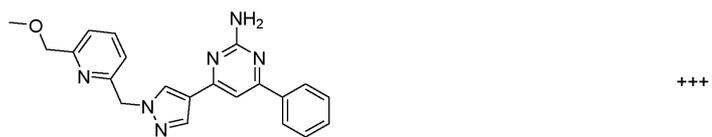
+++

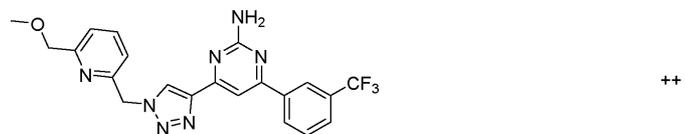
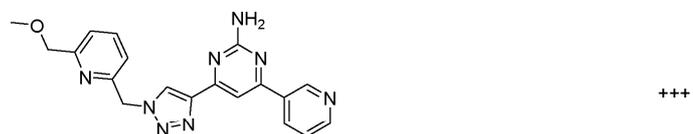
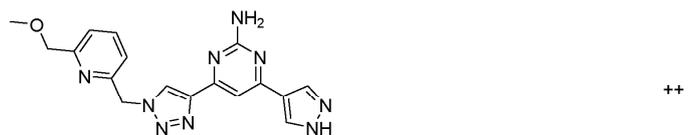
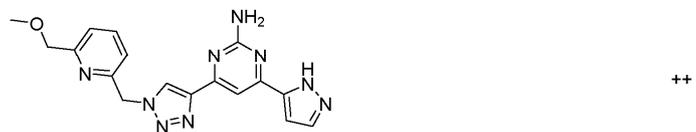
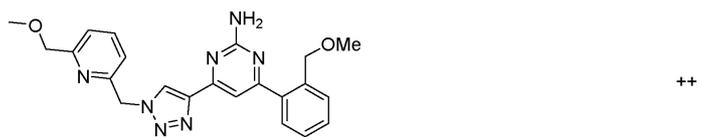


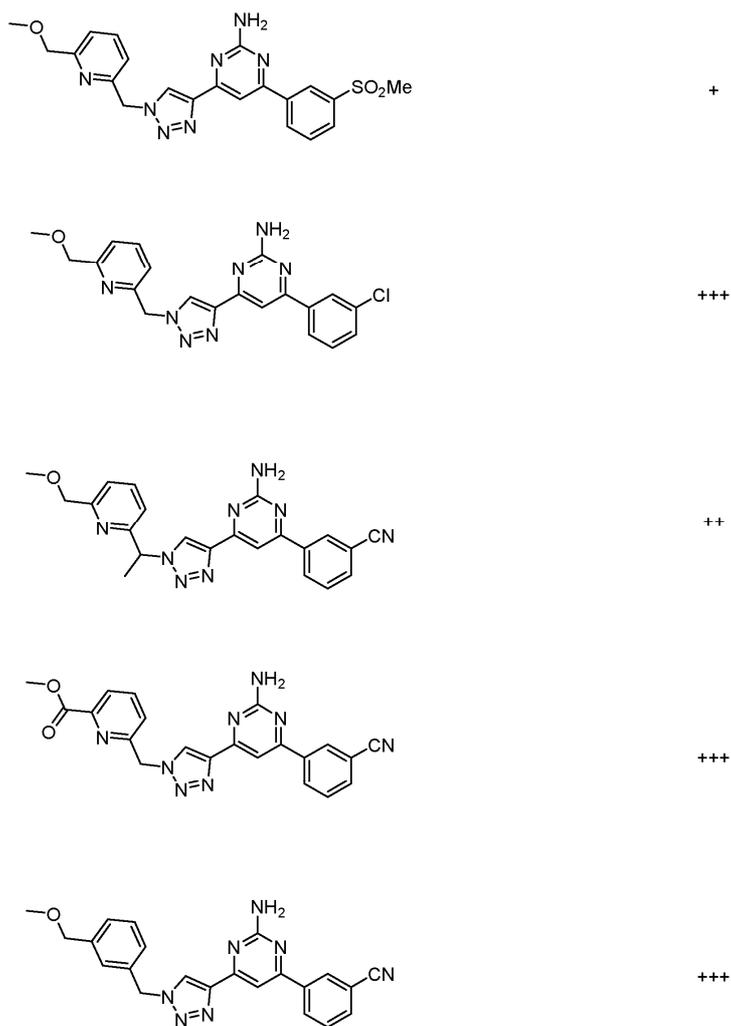
+++

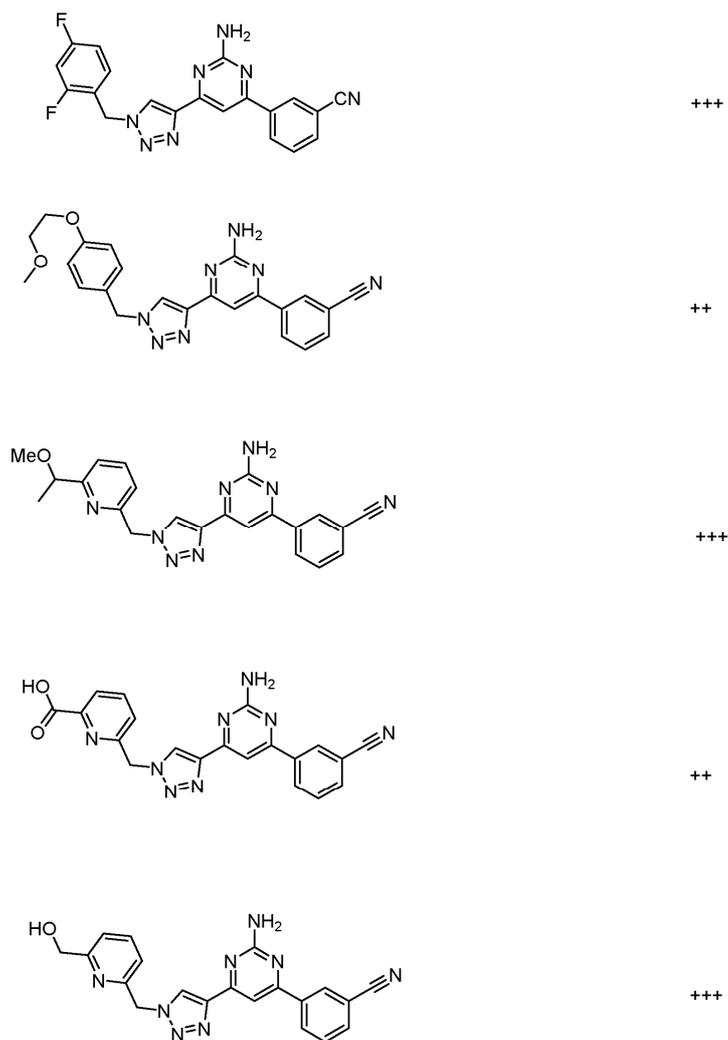


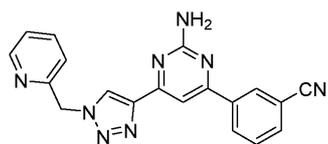
+++



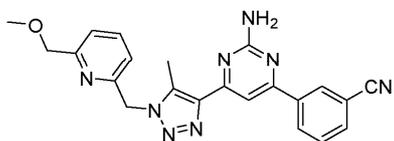




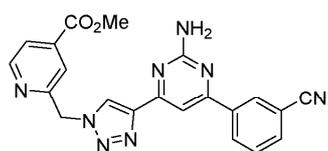




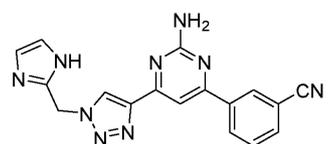
+++



+++



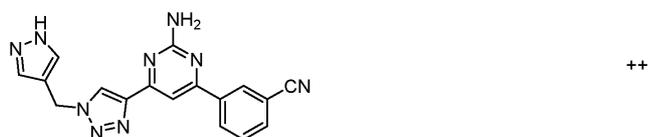
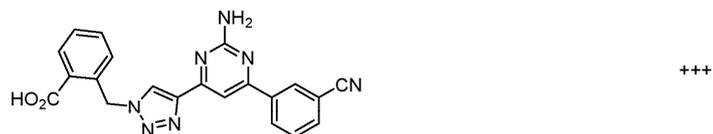
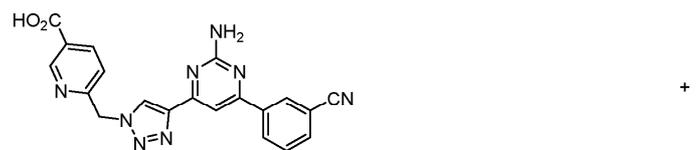
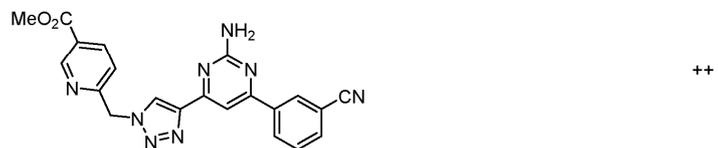
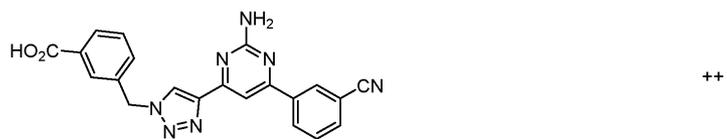
+

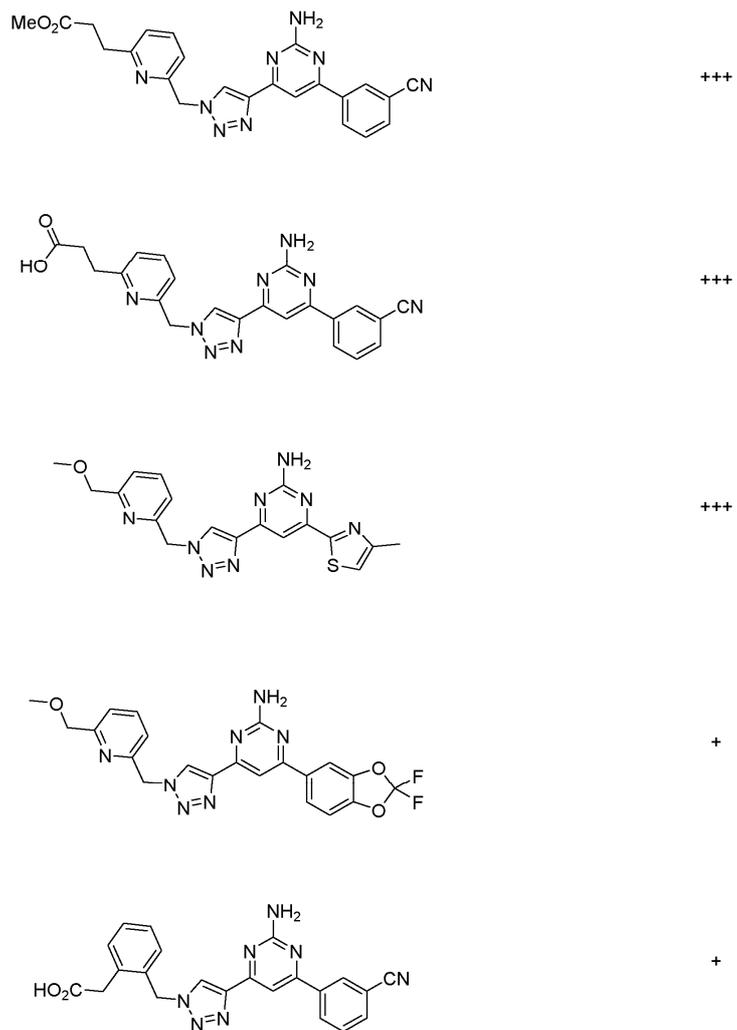


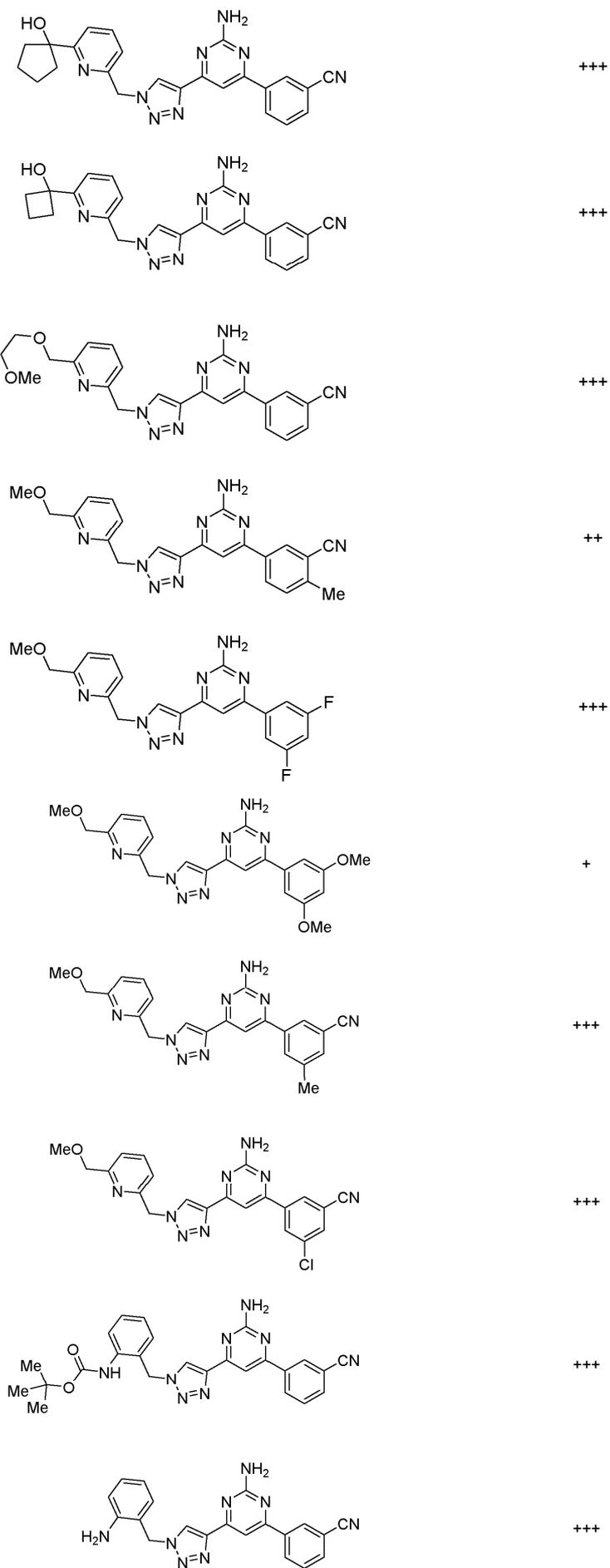
+++

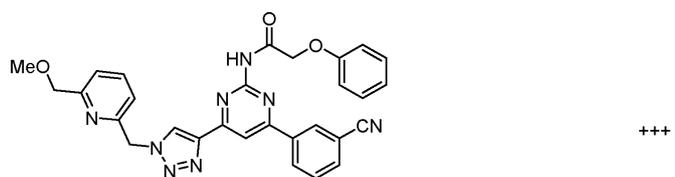
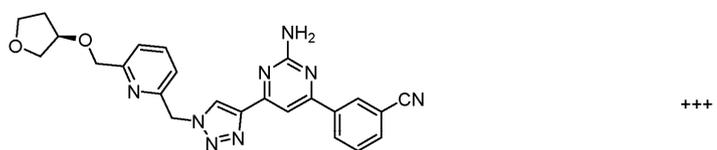
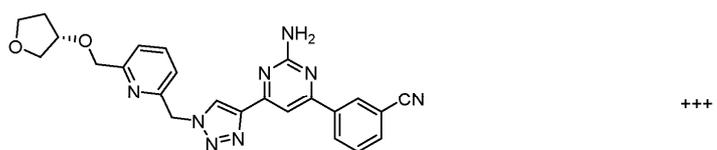
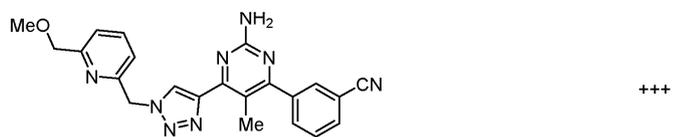
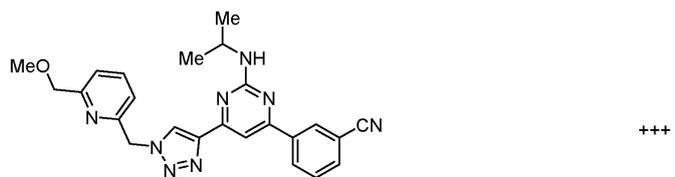


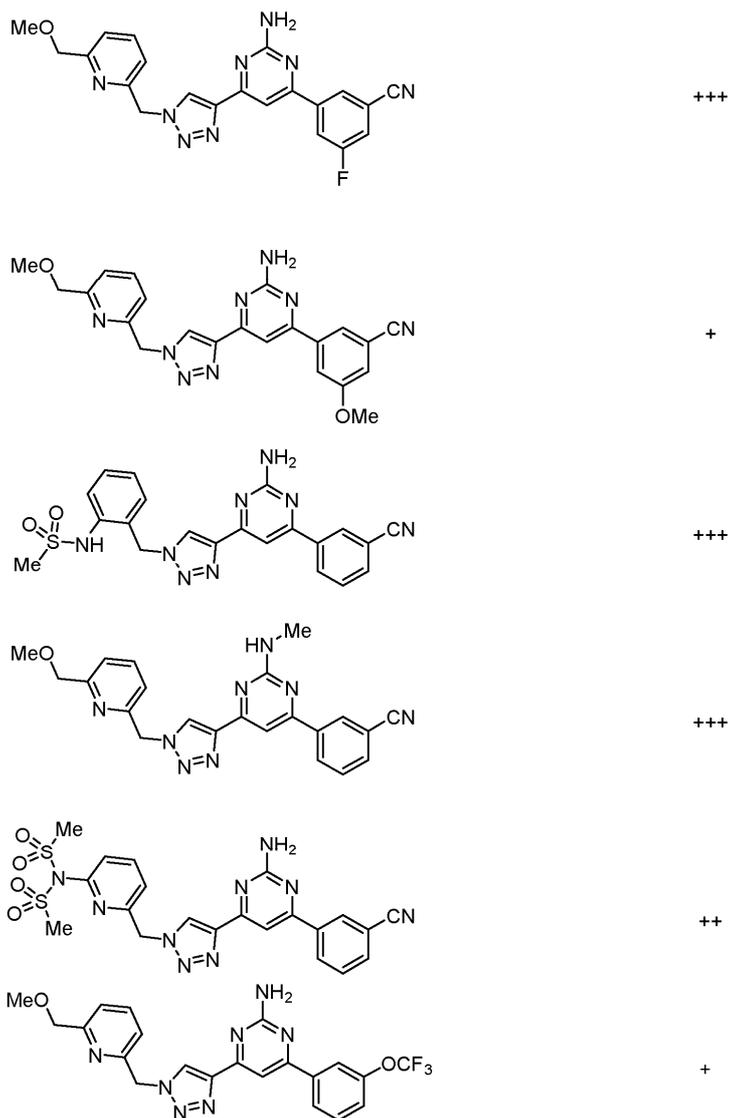
+

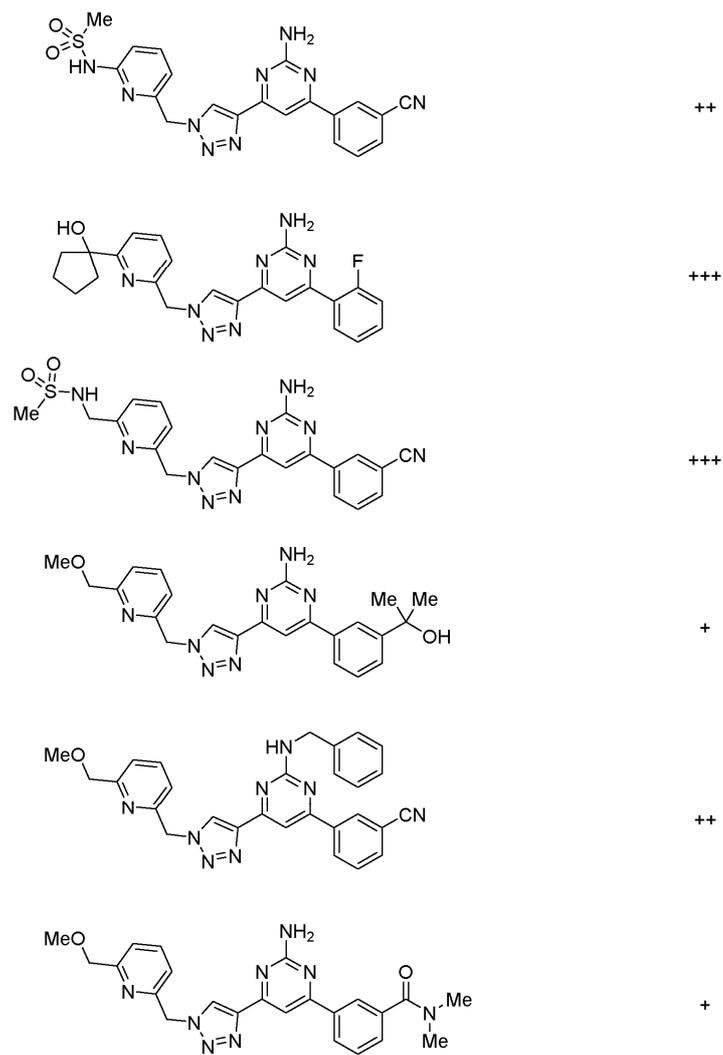


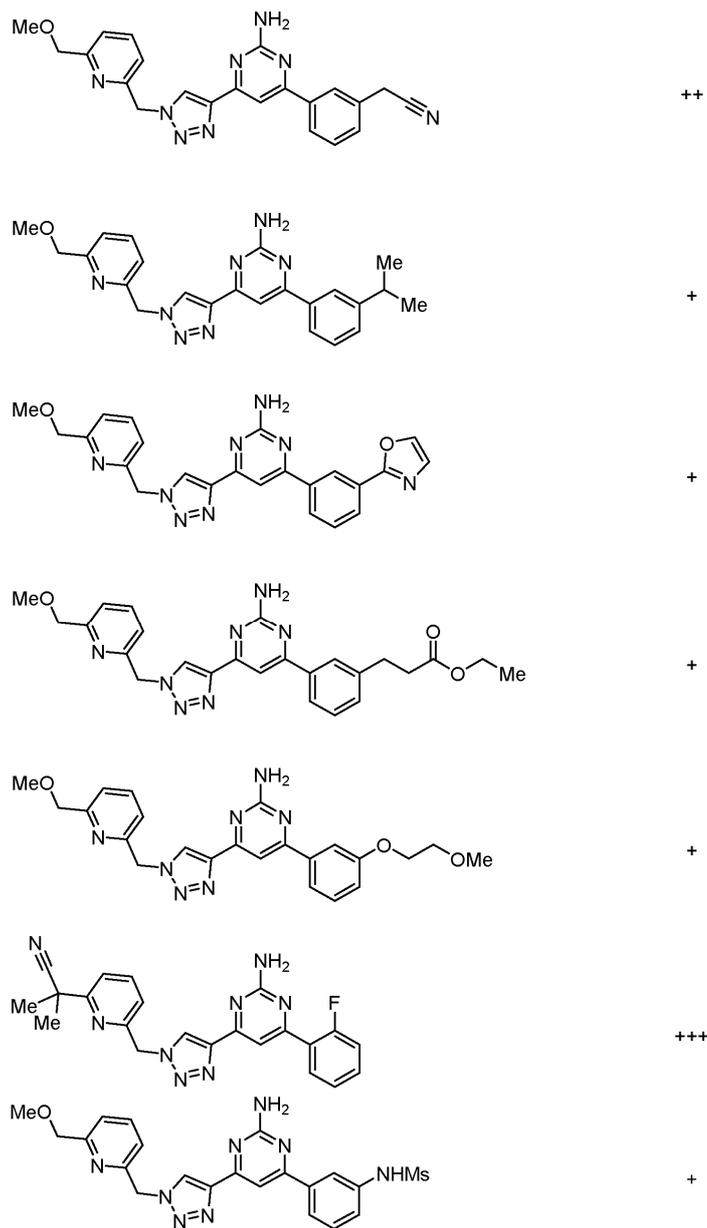


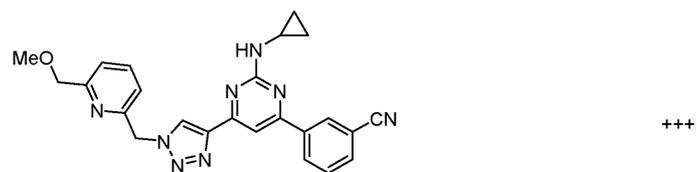
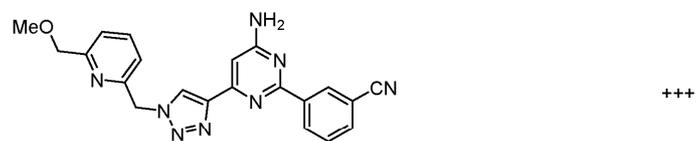
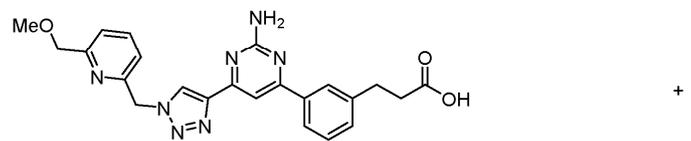
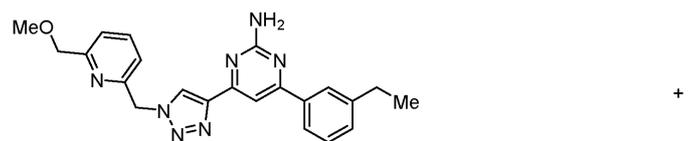


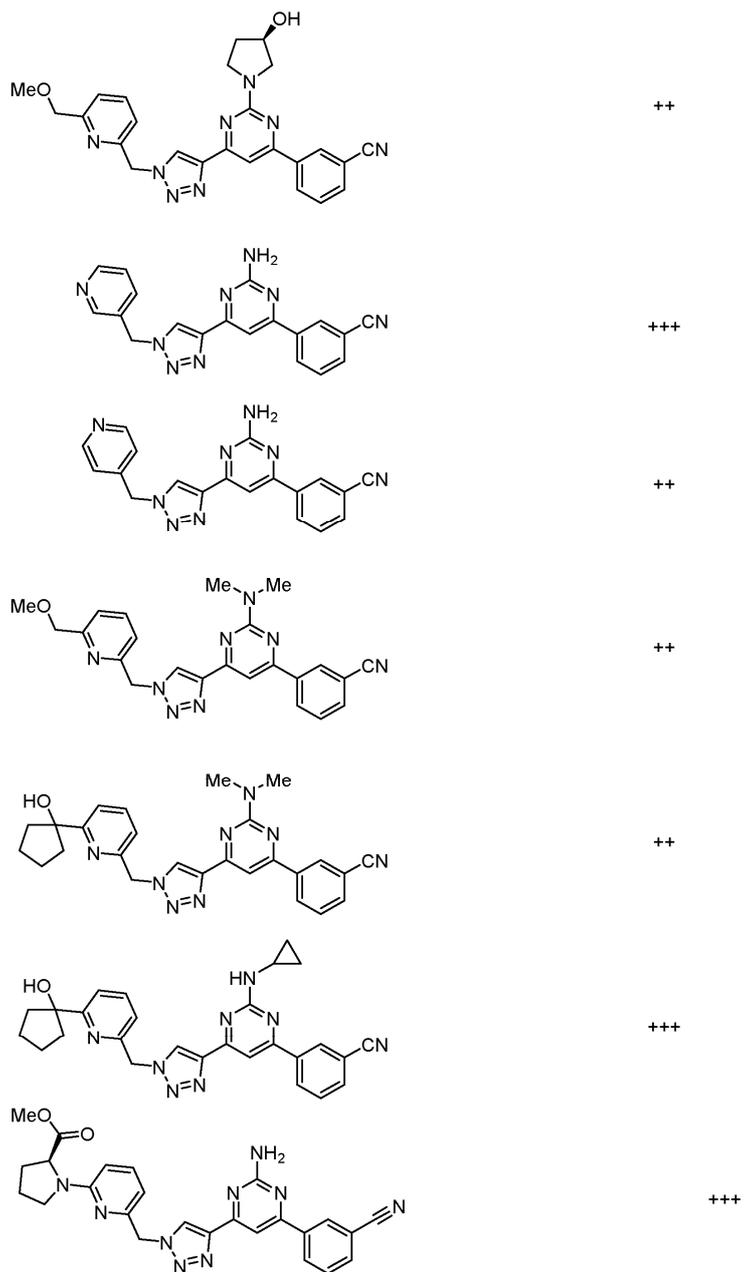


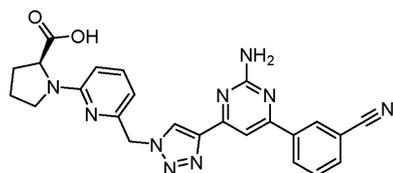




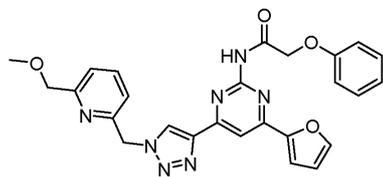




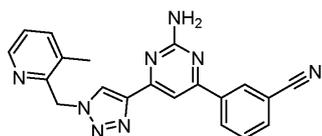




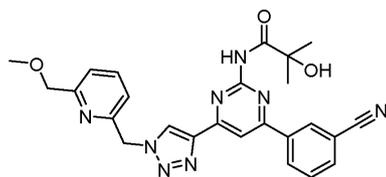
+++



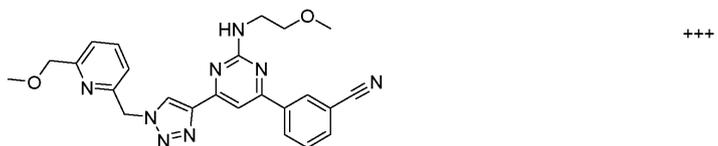
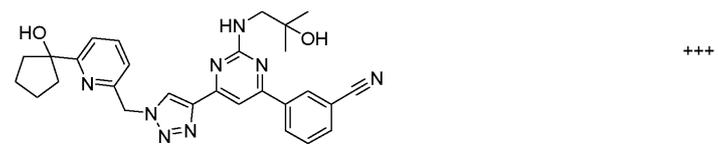
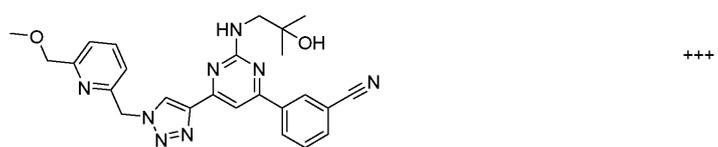
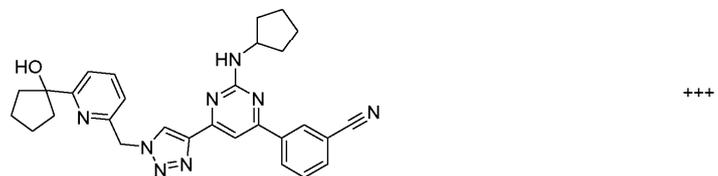
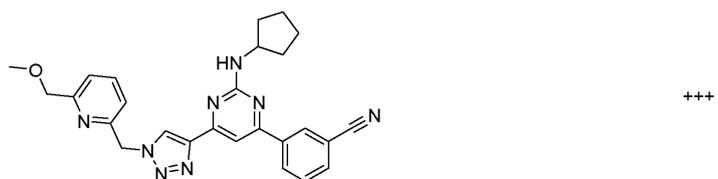
+++

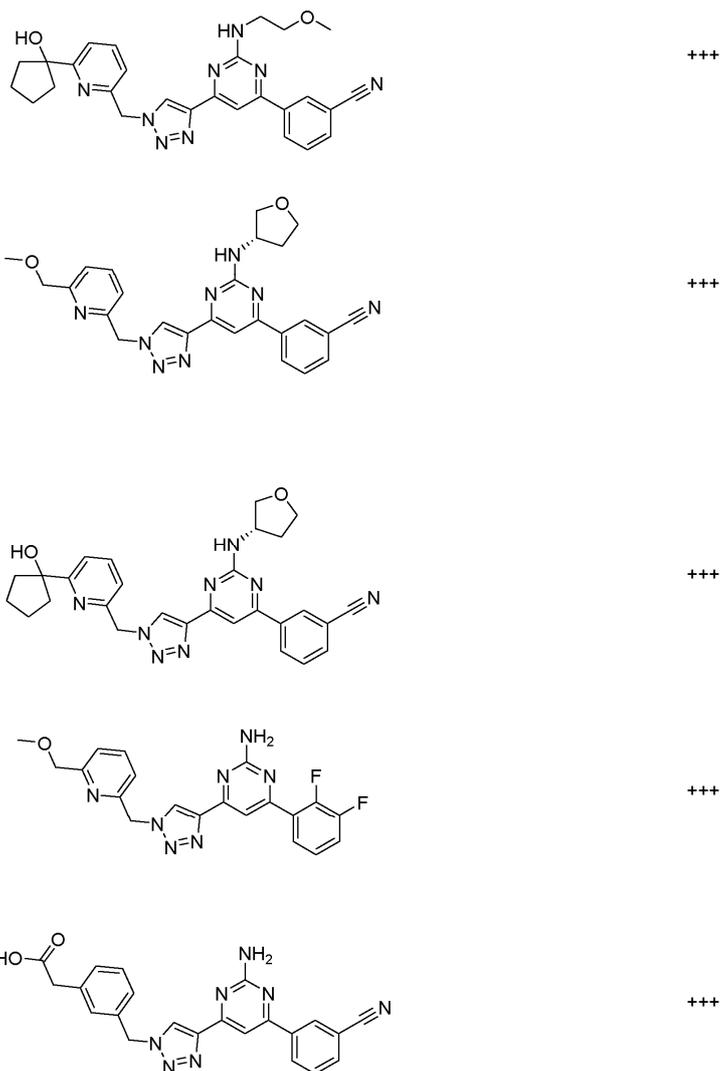


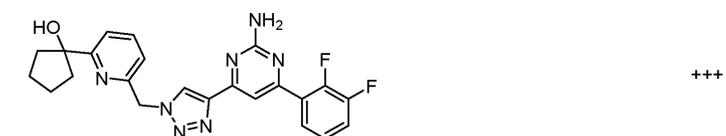
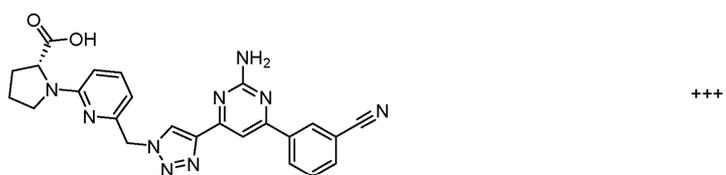
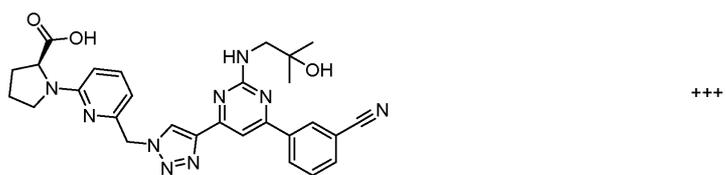
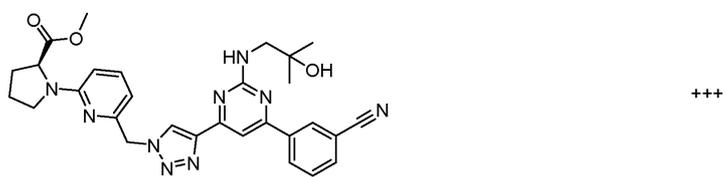
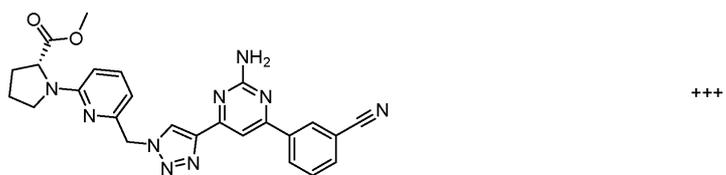
+++

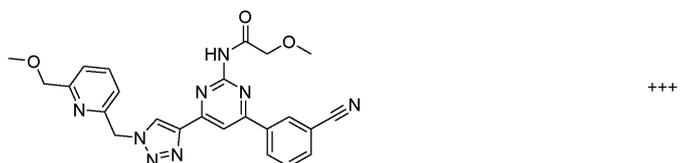
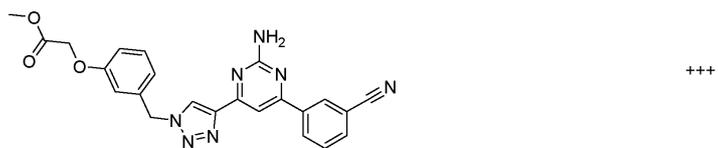
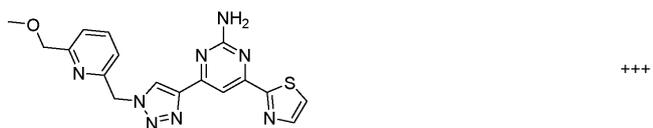
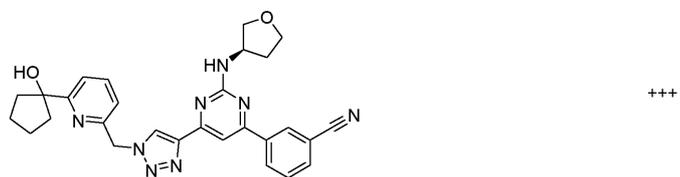
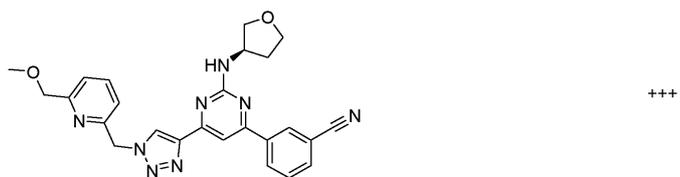


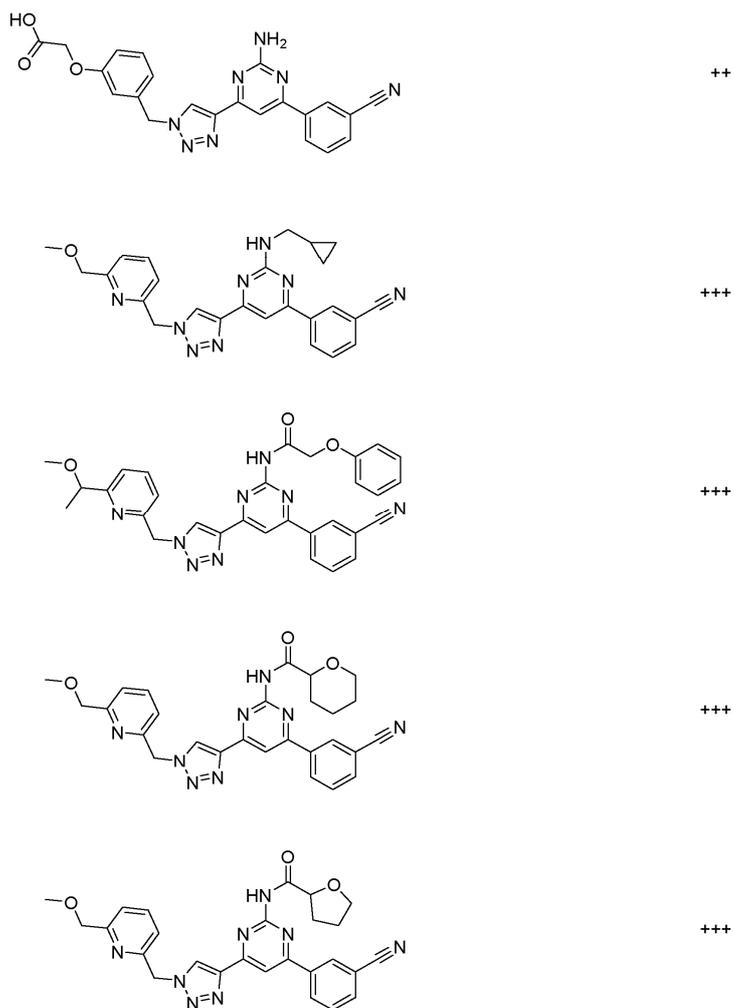
+++



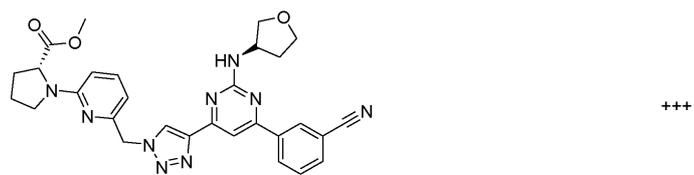
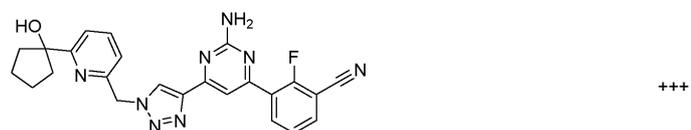
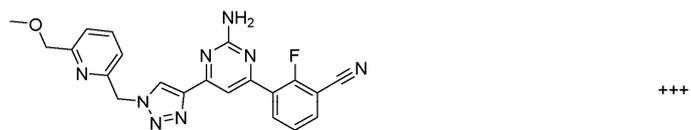
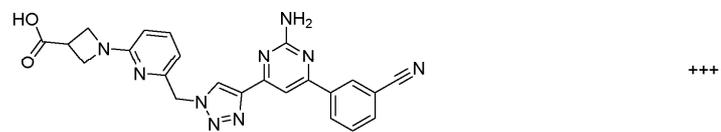
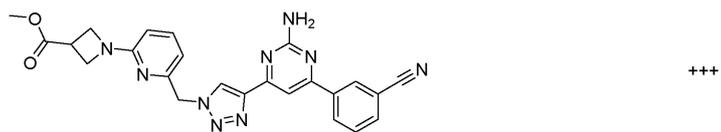


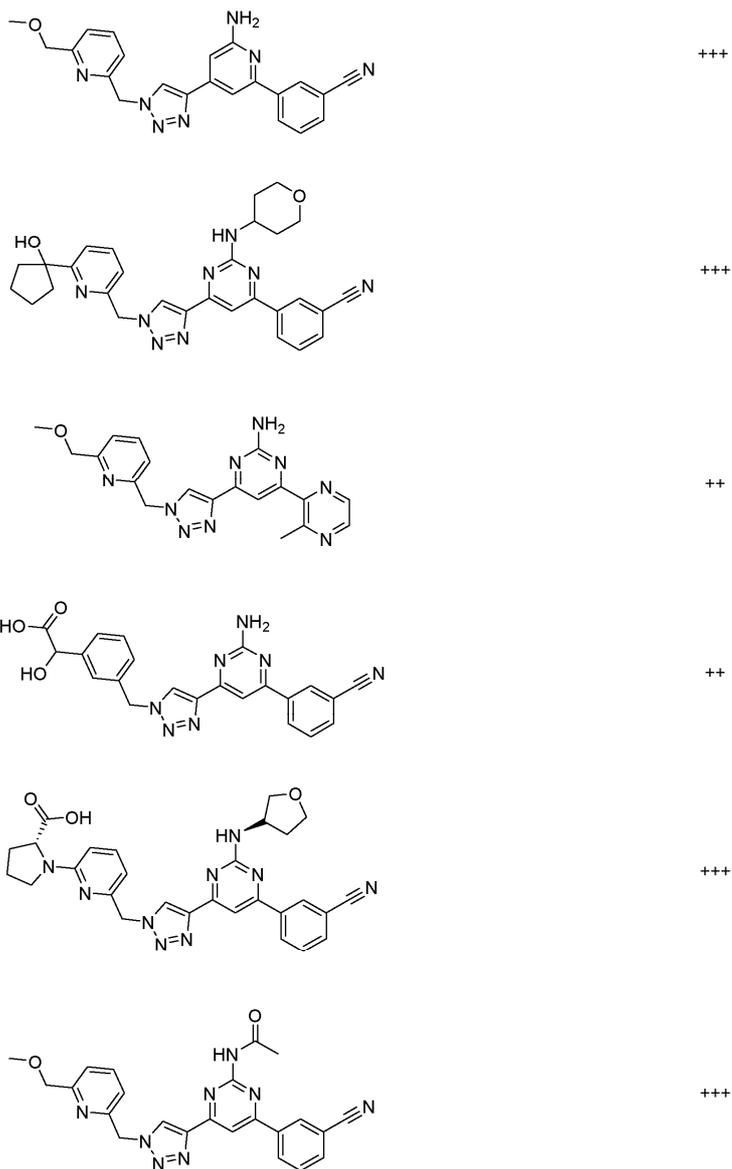


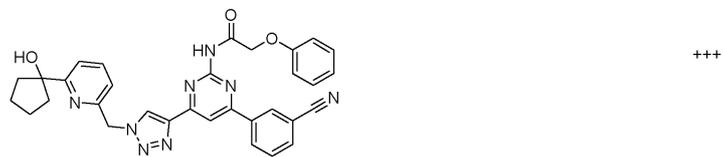
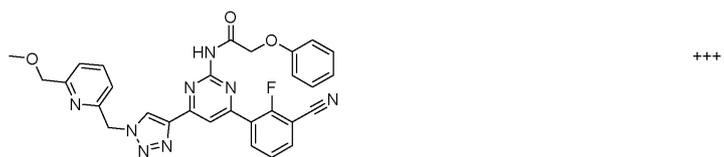
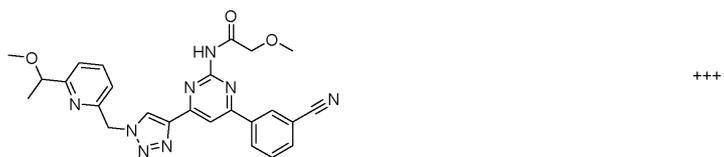
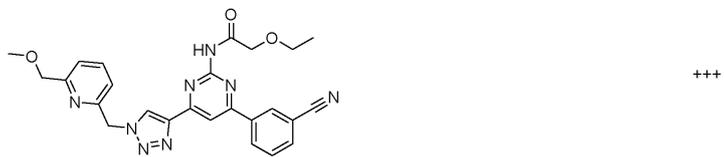
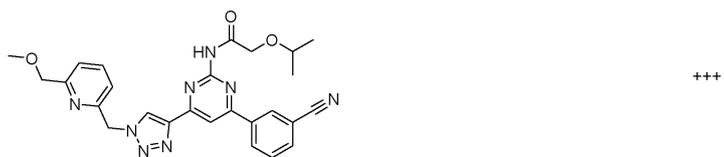


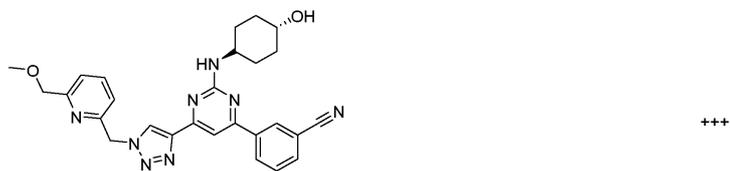
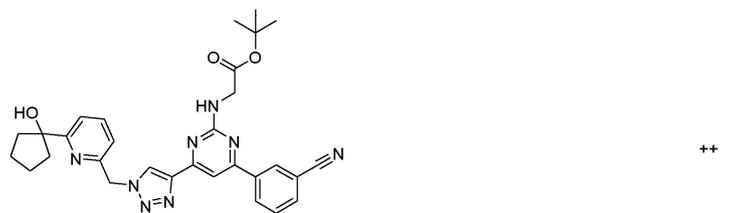
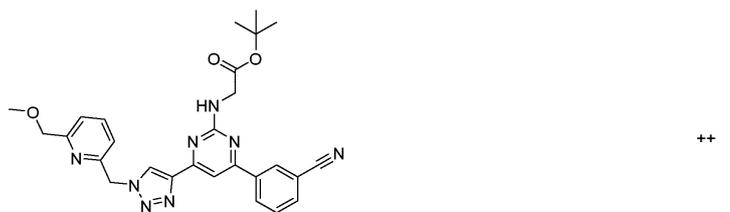
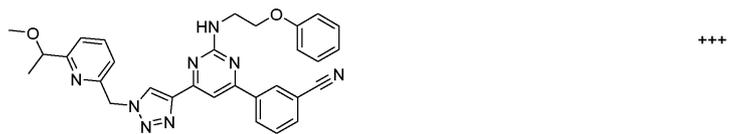


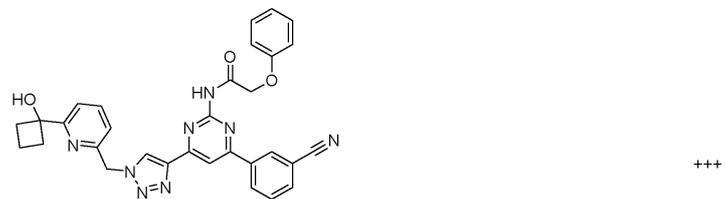
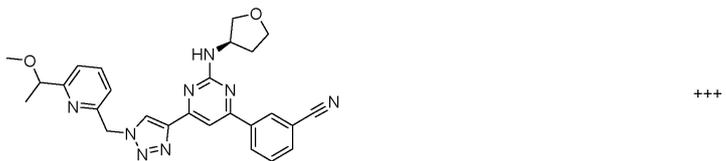
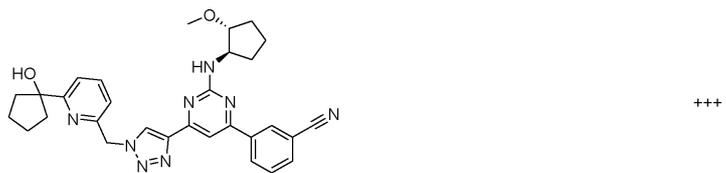
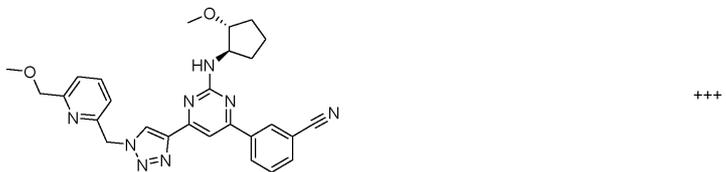
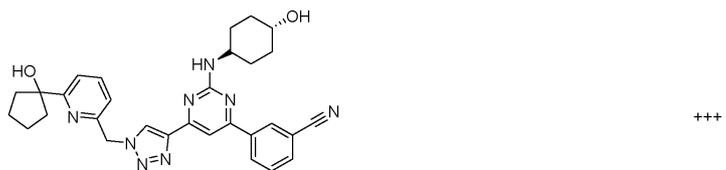
038488

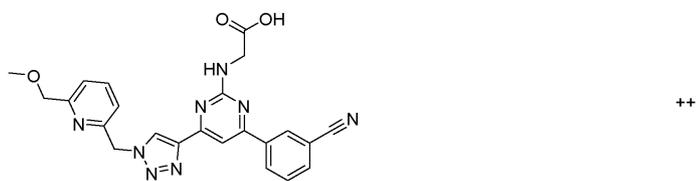
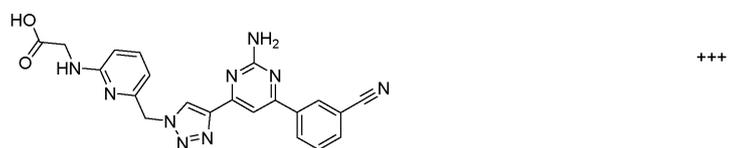
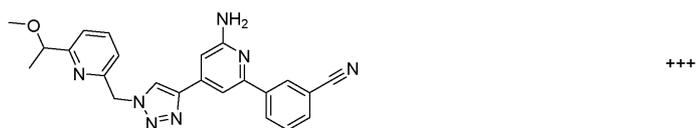
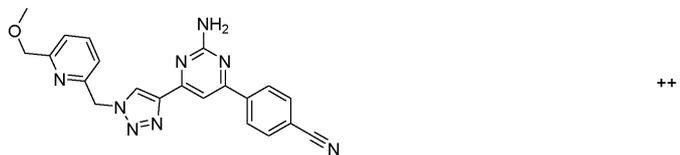
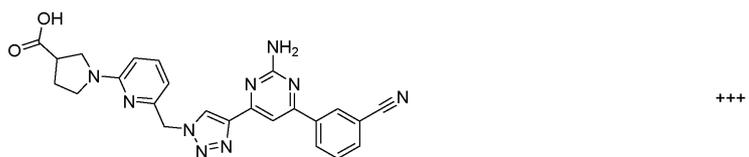


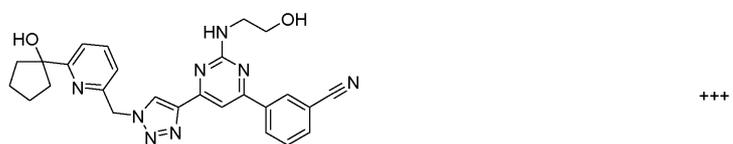
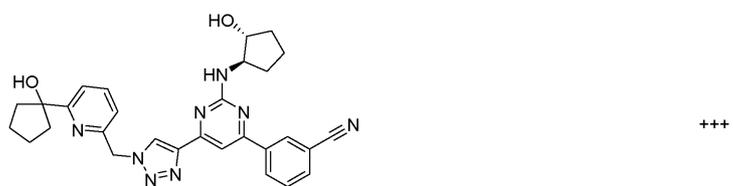
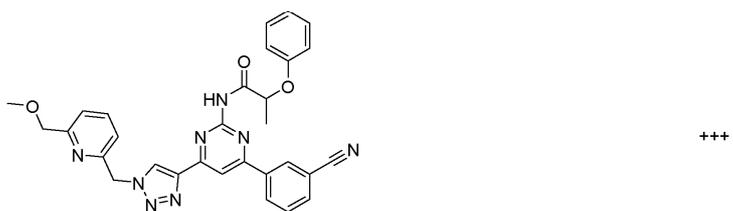
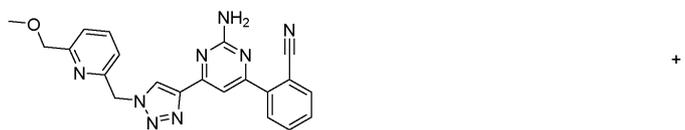
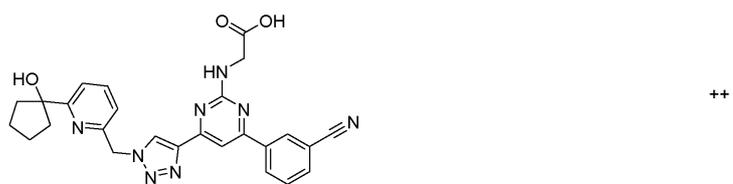


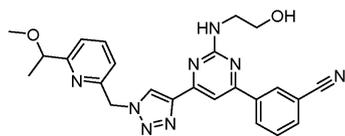




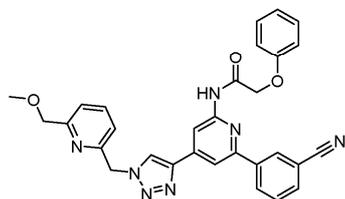




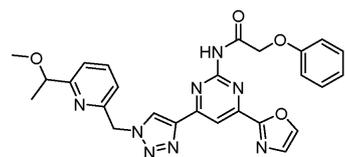




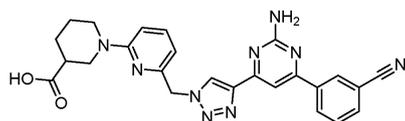
+++



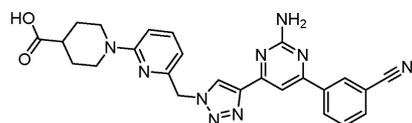
+++



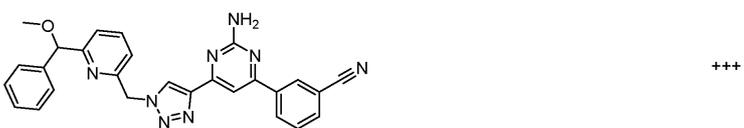
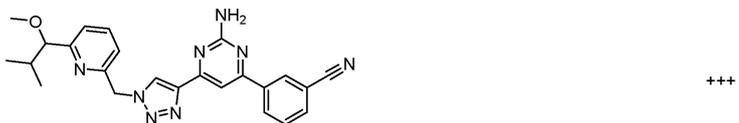
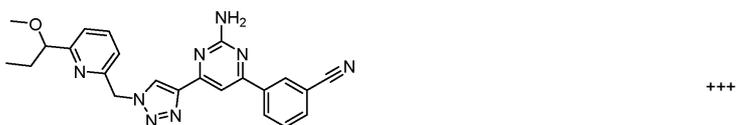
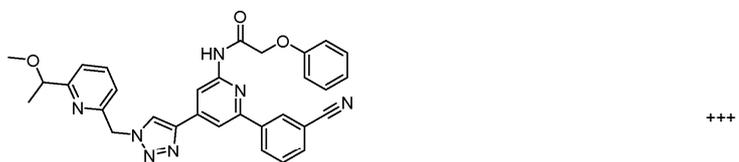
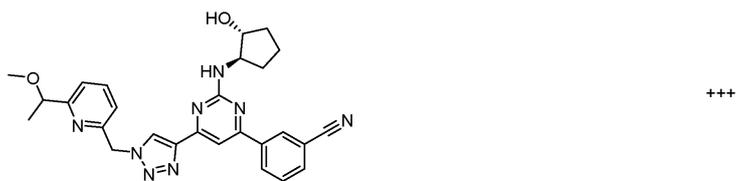
+++

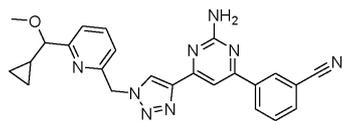


+++

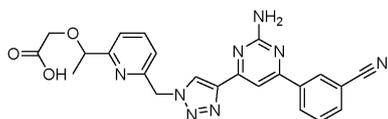


+++

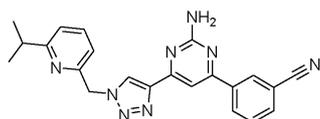




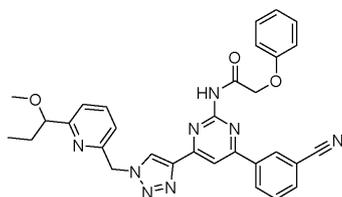
+++



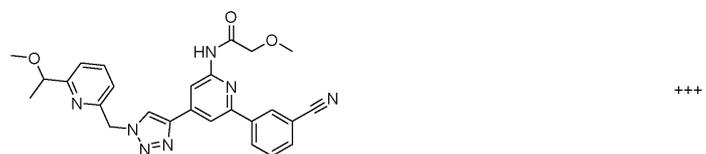
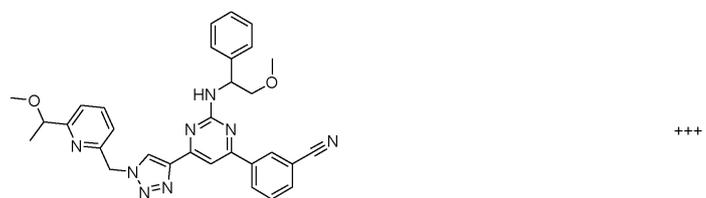
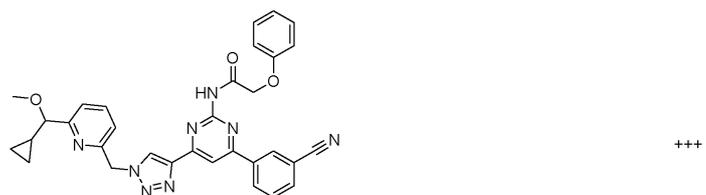
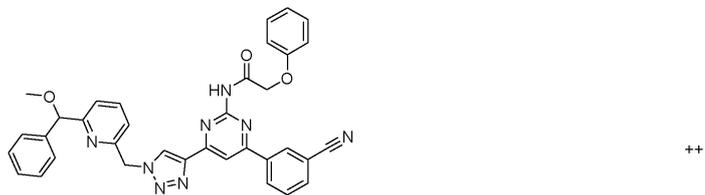
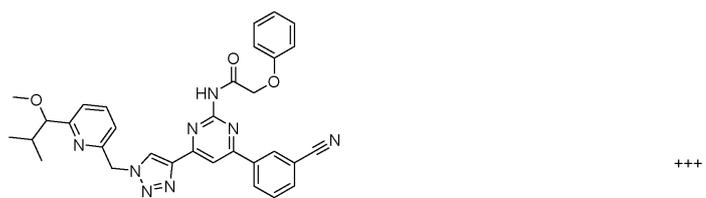
+++

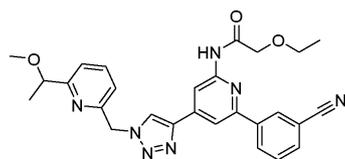


+++

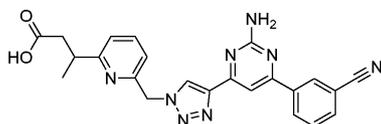


+++

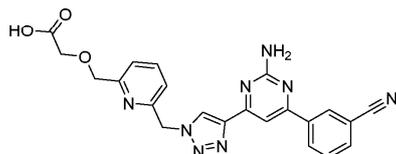




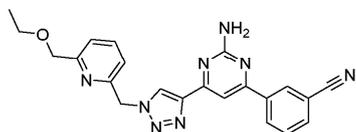
+++



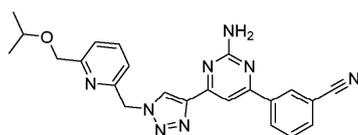
+++



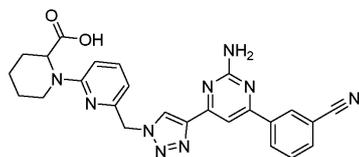
++



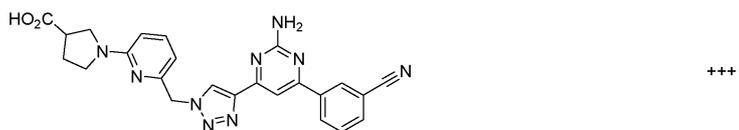
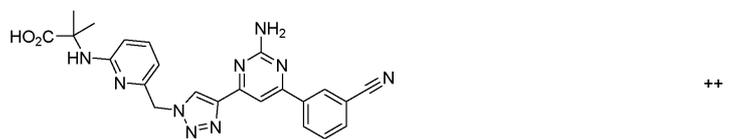
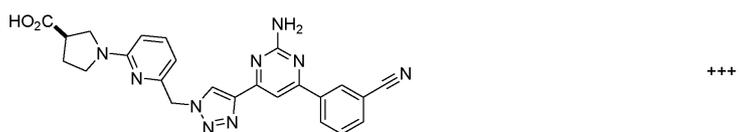
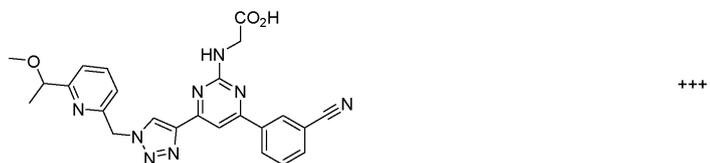
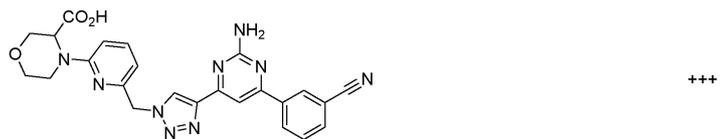
+++

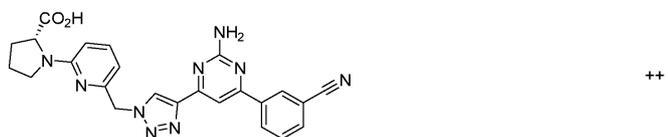
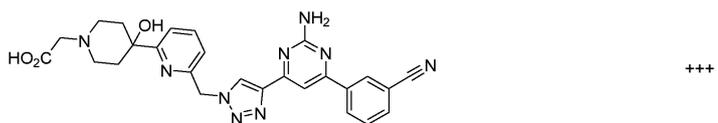
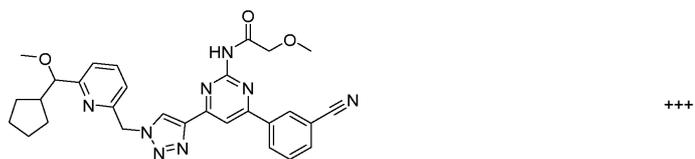
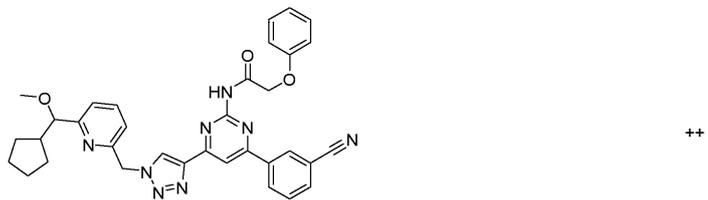
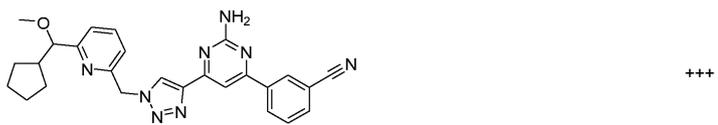


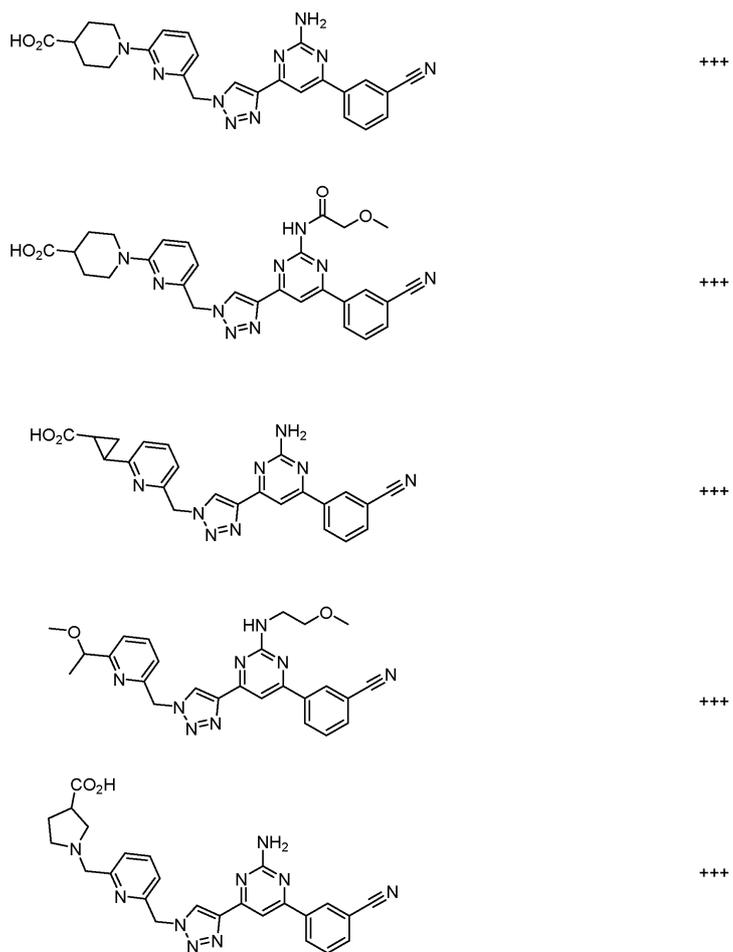
+++

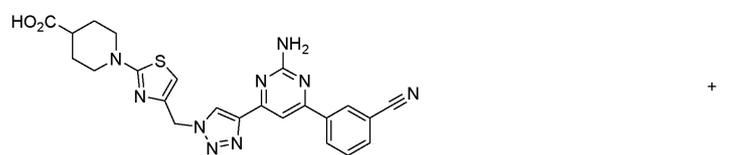
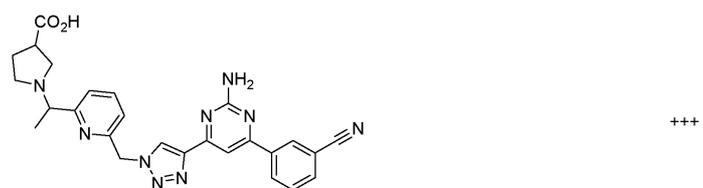
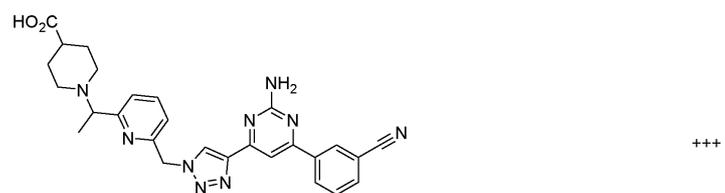
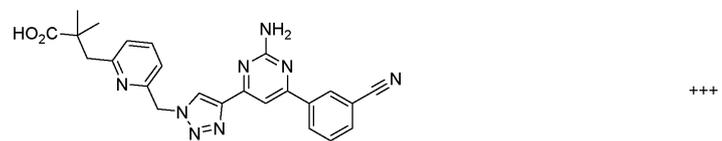
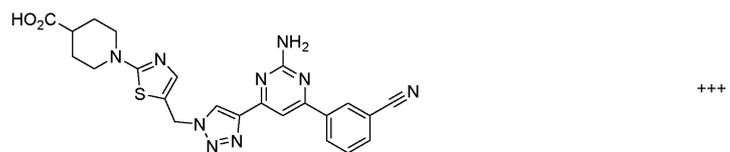


+++

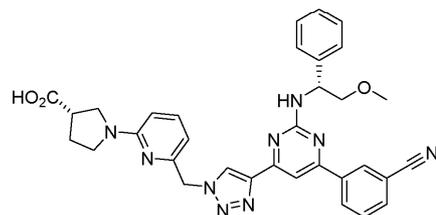
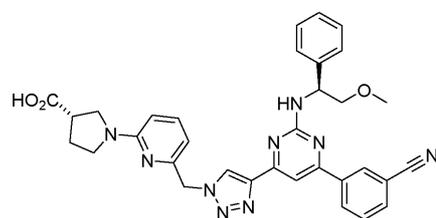
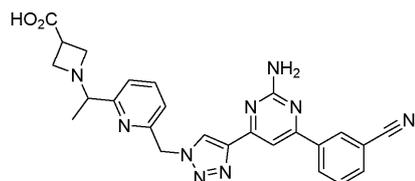
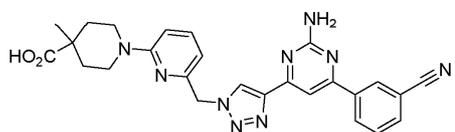
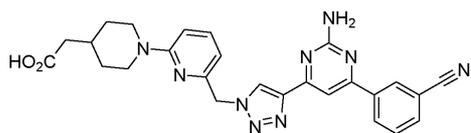




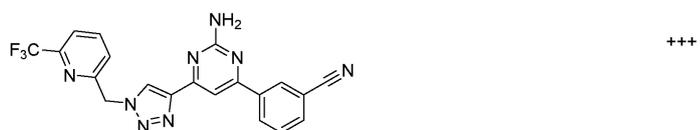
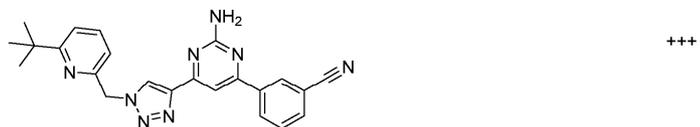
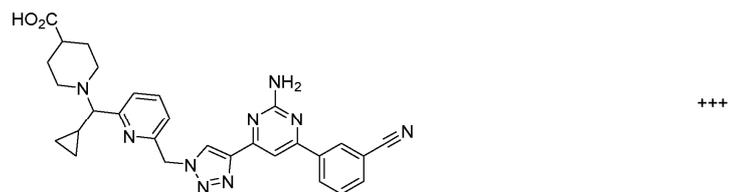
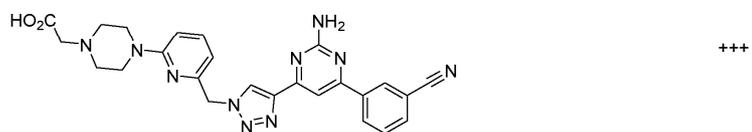
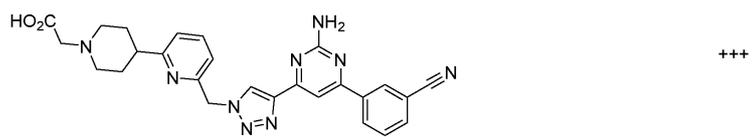


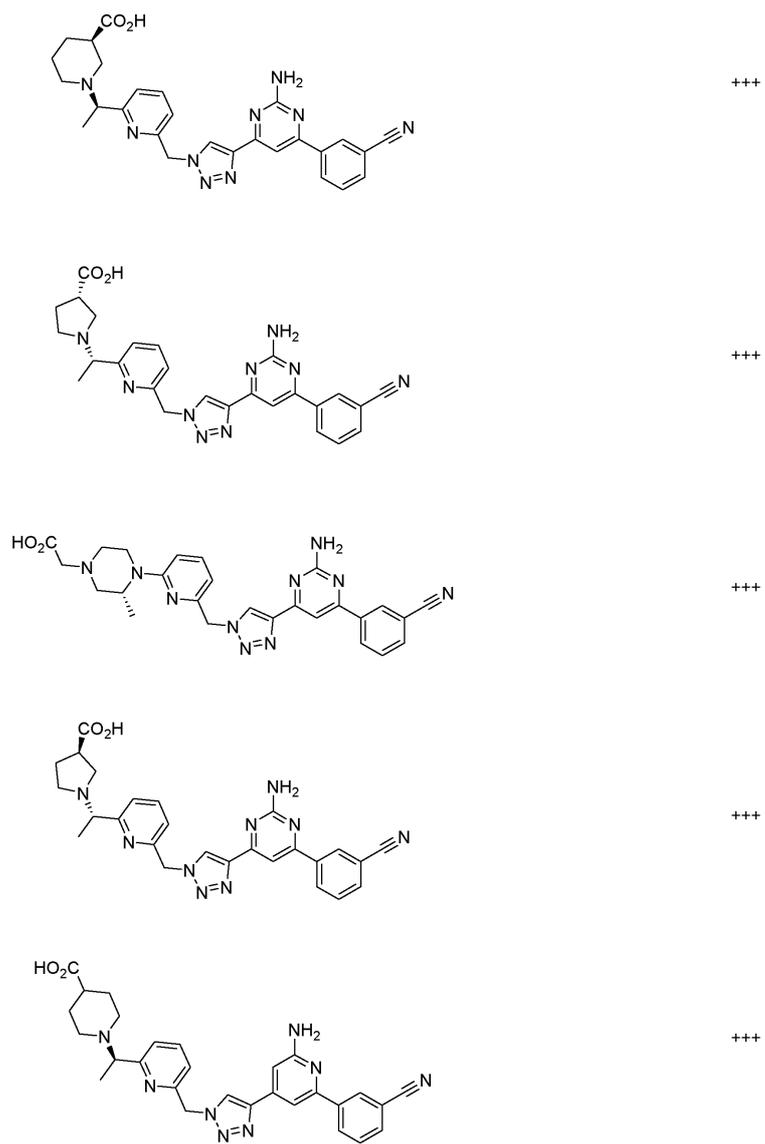


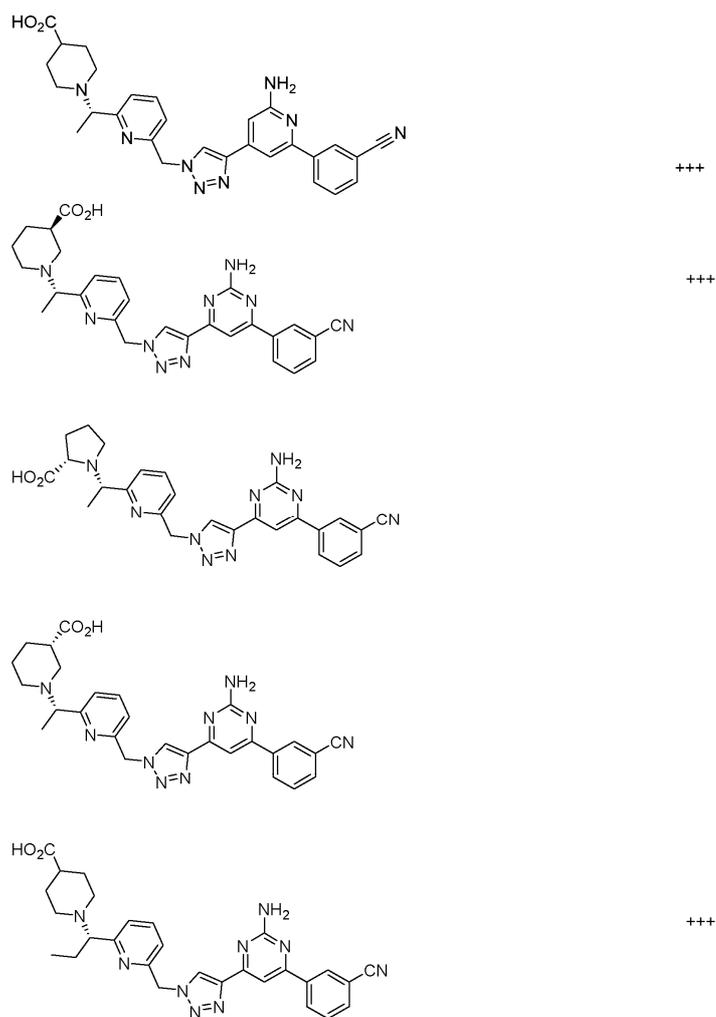
038488

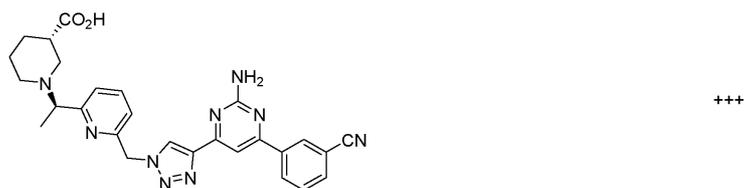
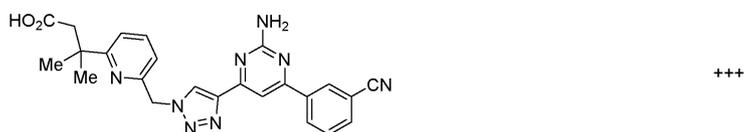
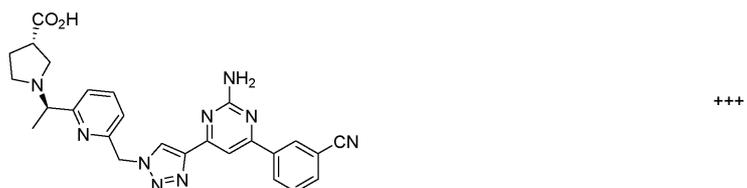
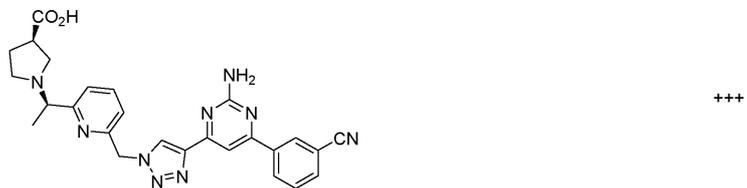
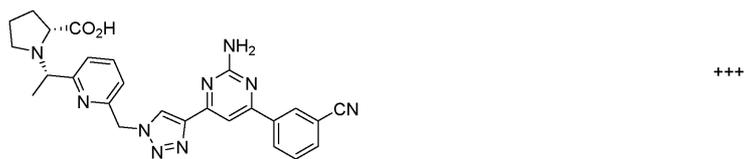


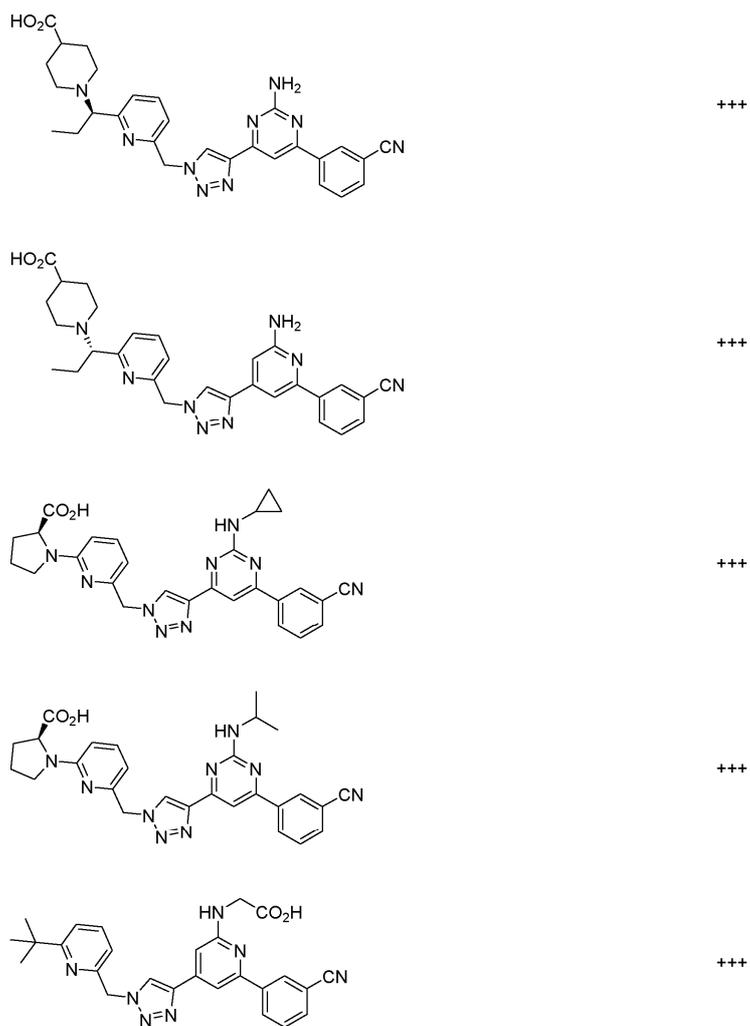
038488

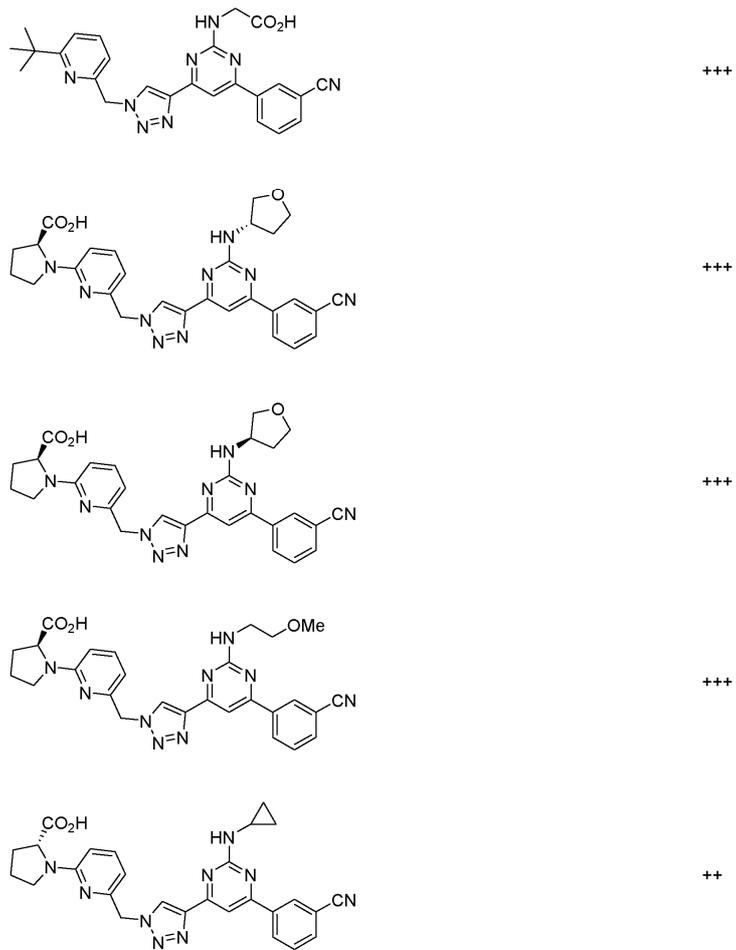


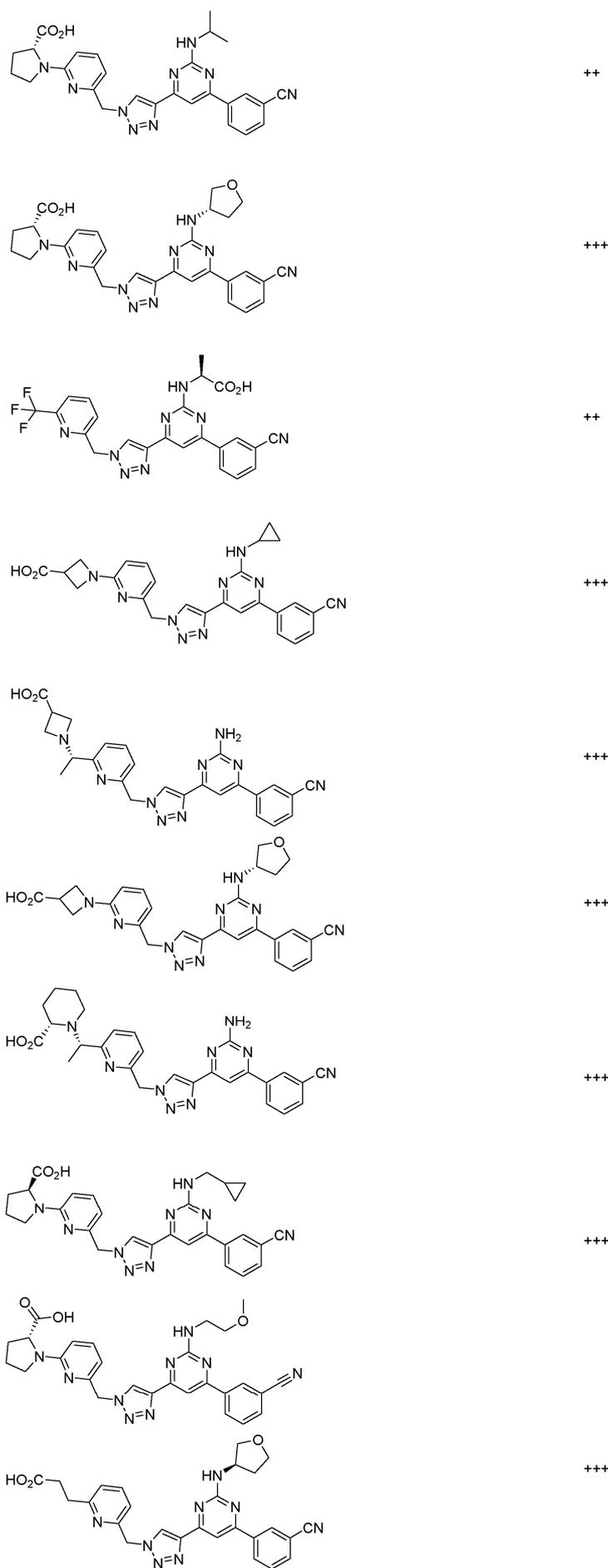


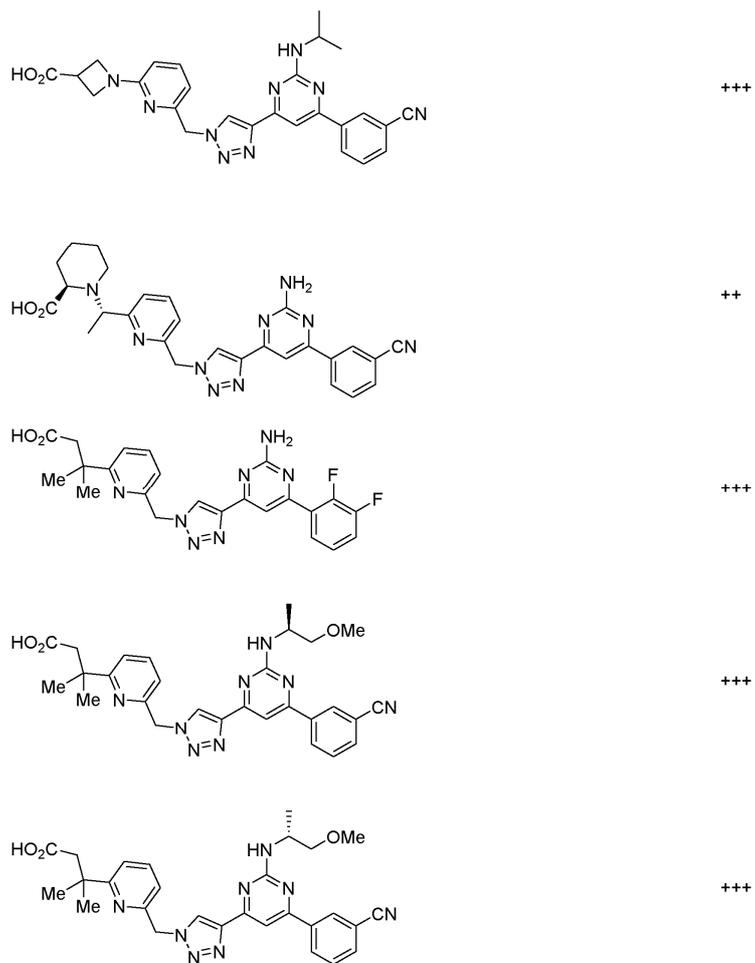


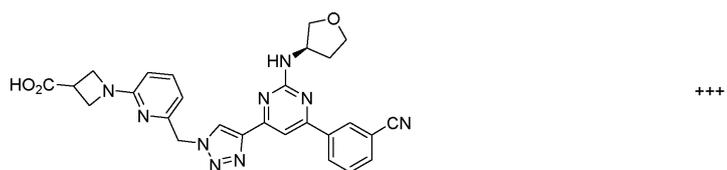
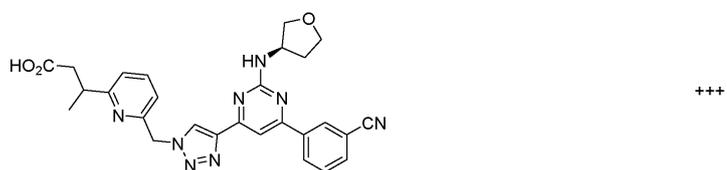
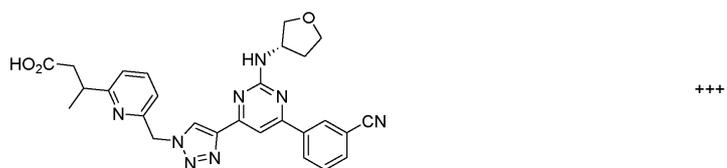
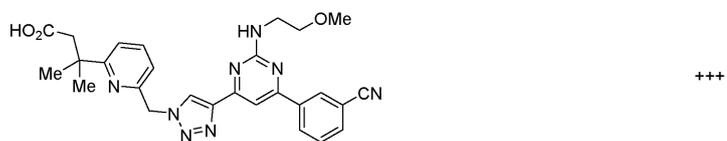
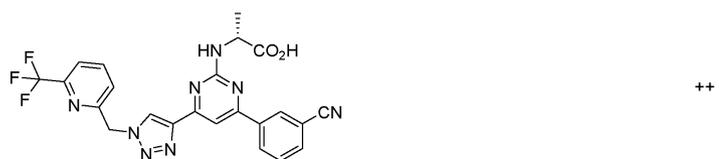


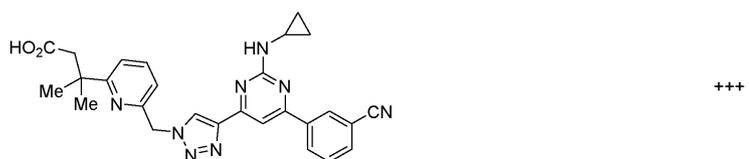
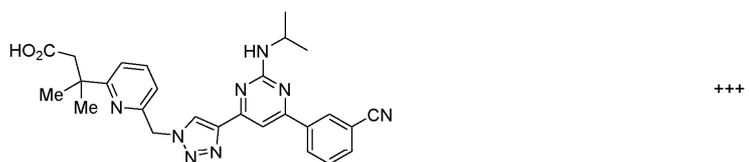
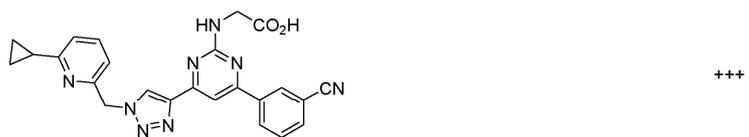
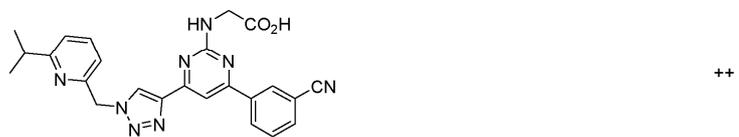
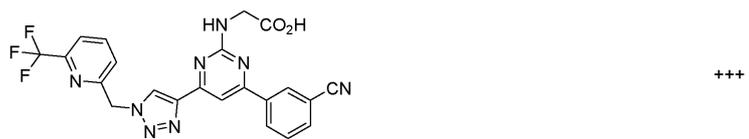


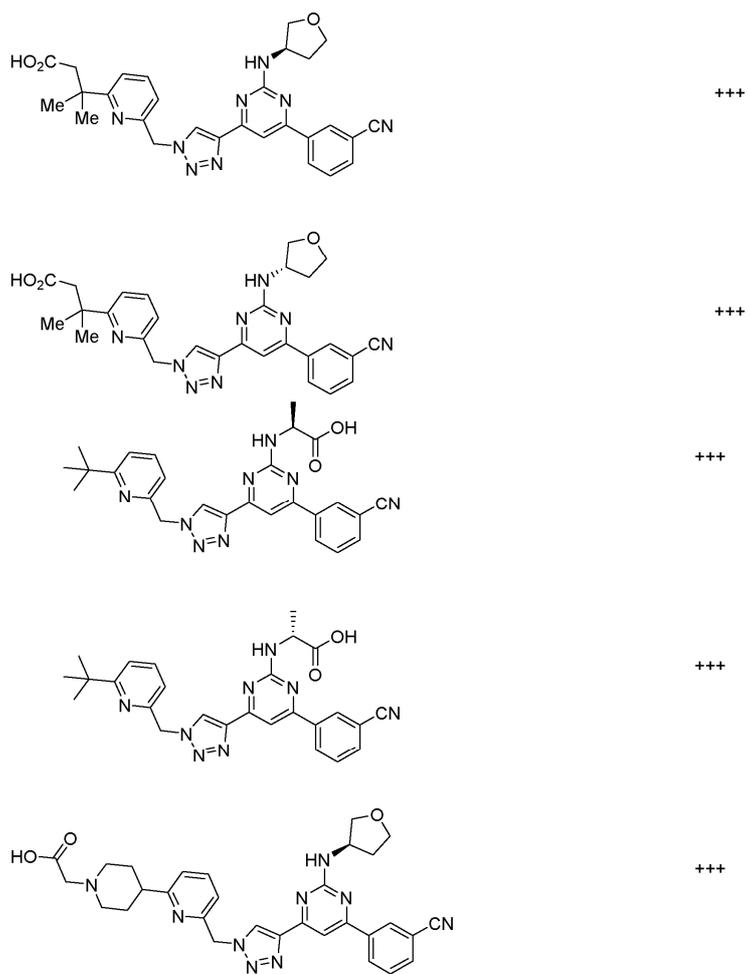




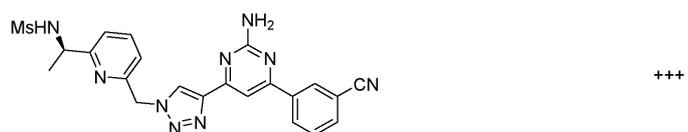
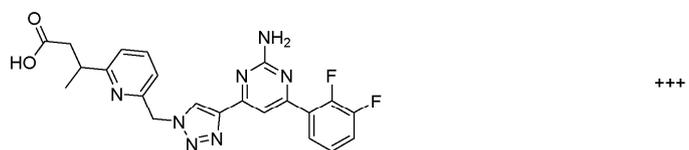
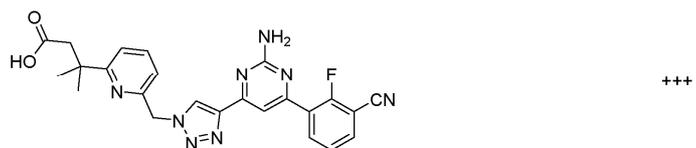
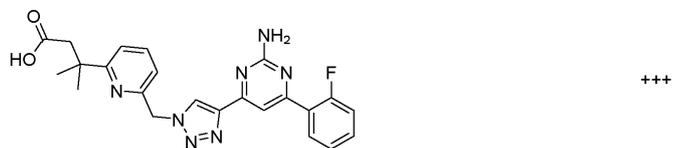
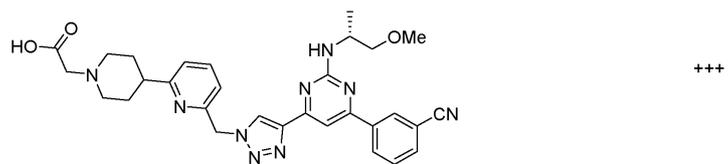


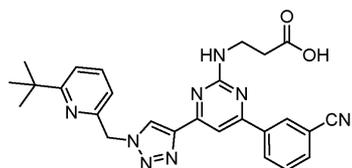




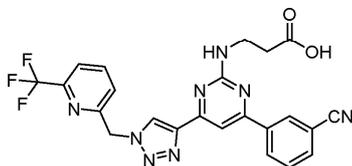


038488

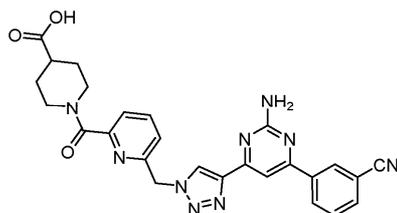




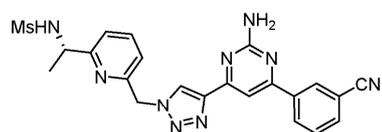
+++



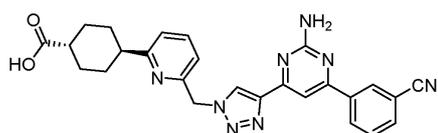
++



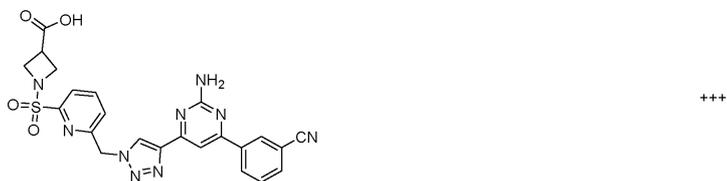
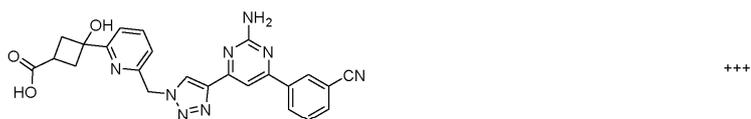
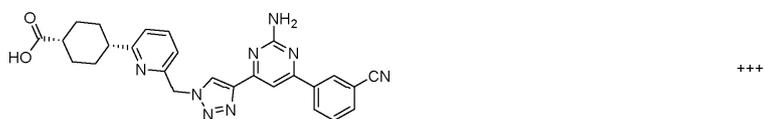
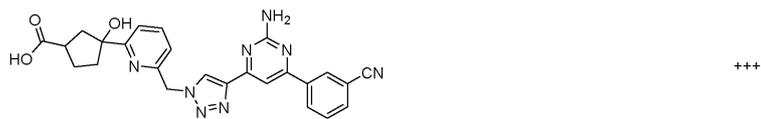
+++

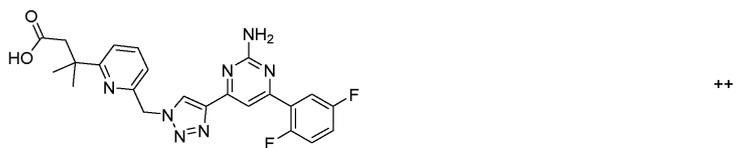
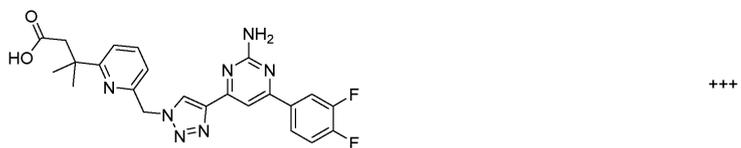
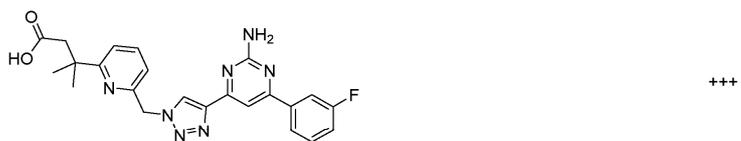
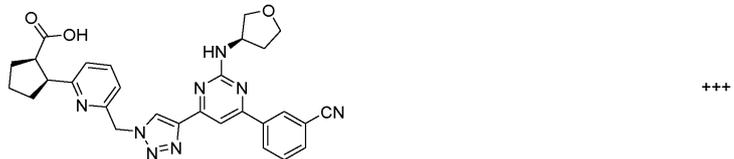
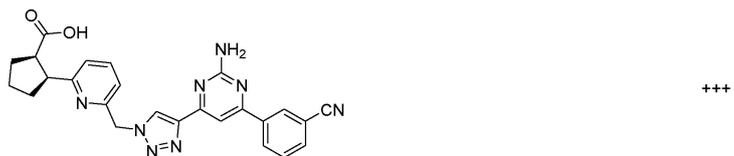


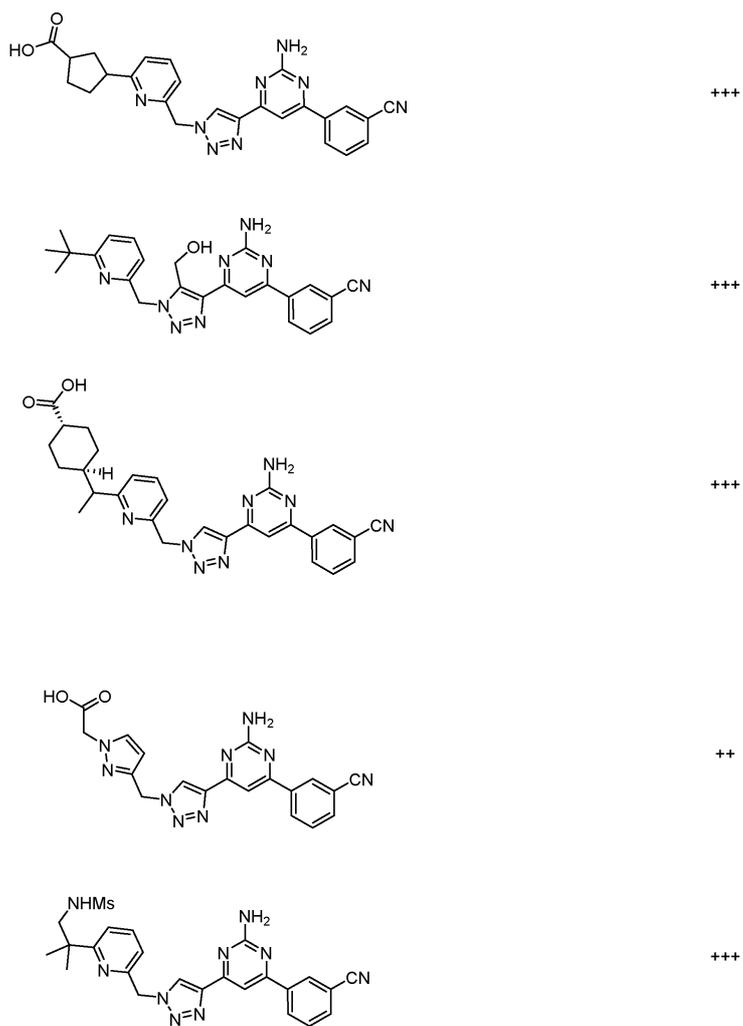
+++

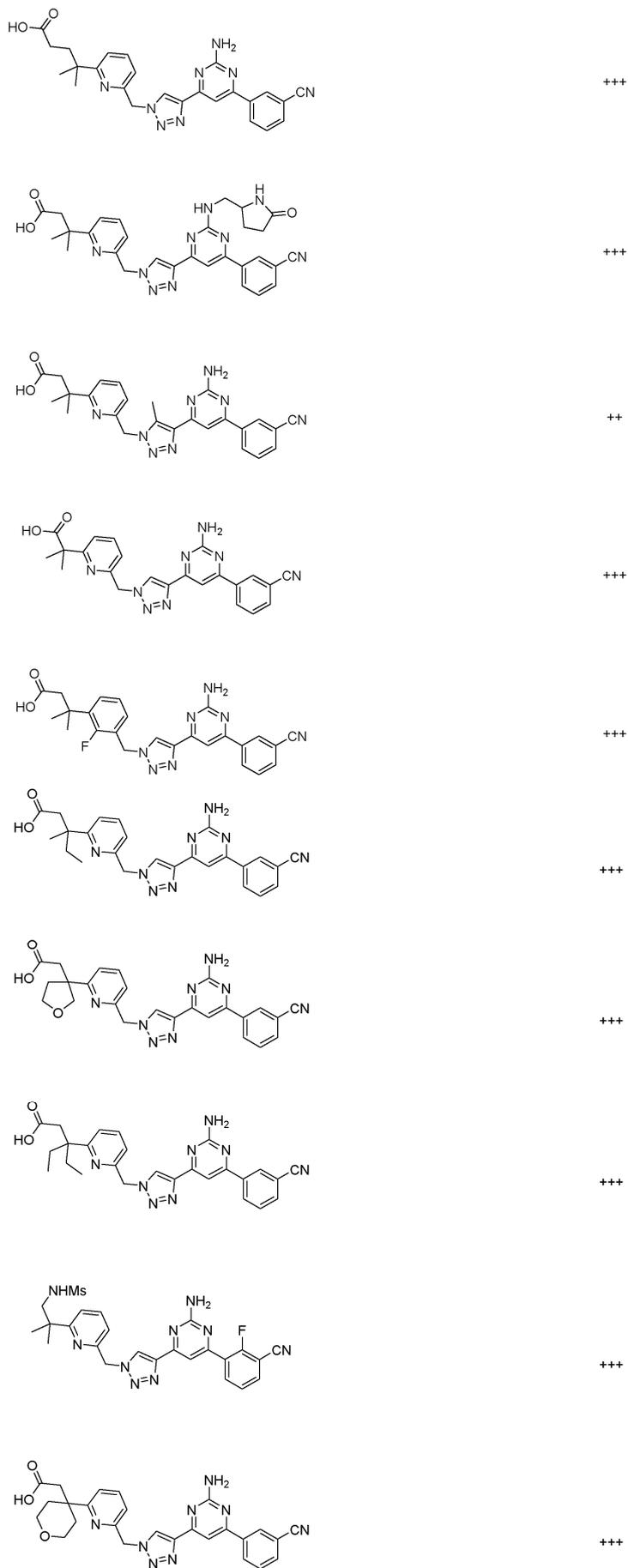


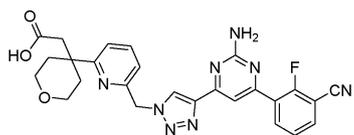
+++



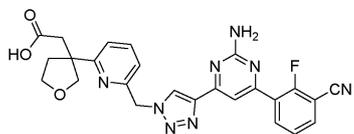




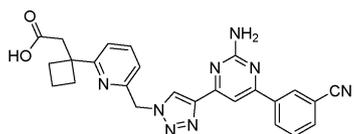




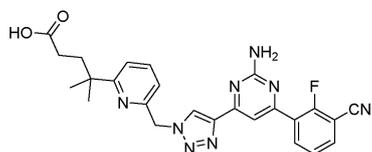
+++



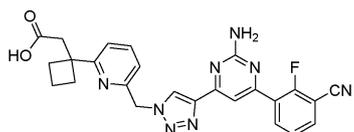
+++



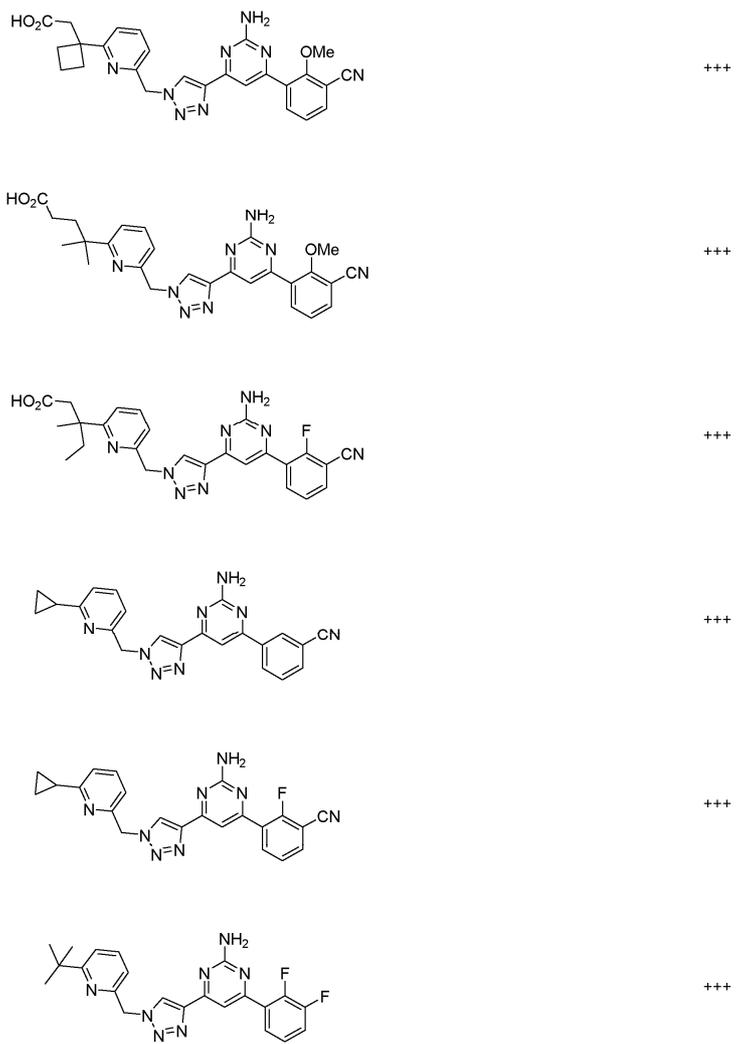
+++

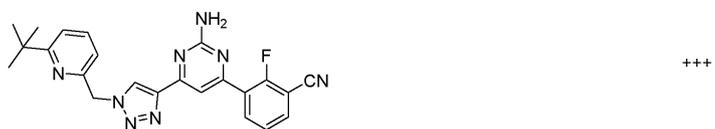
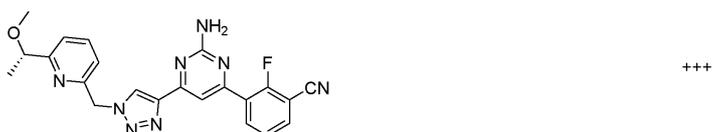
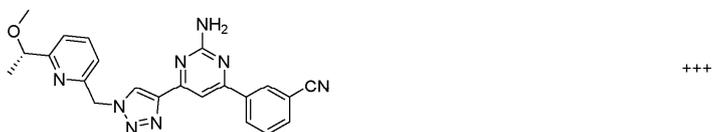
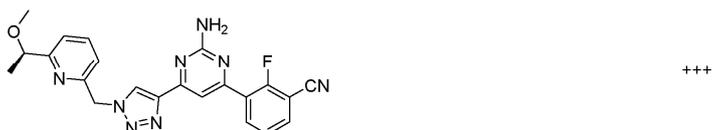
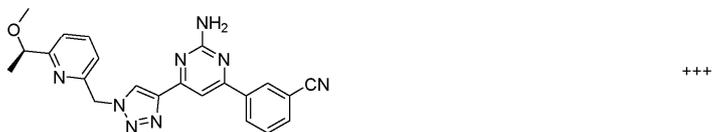
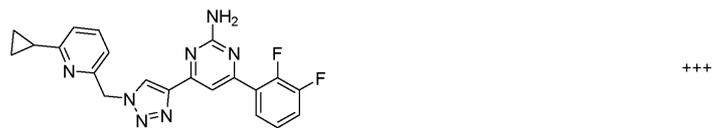


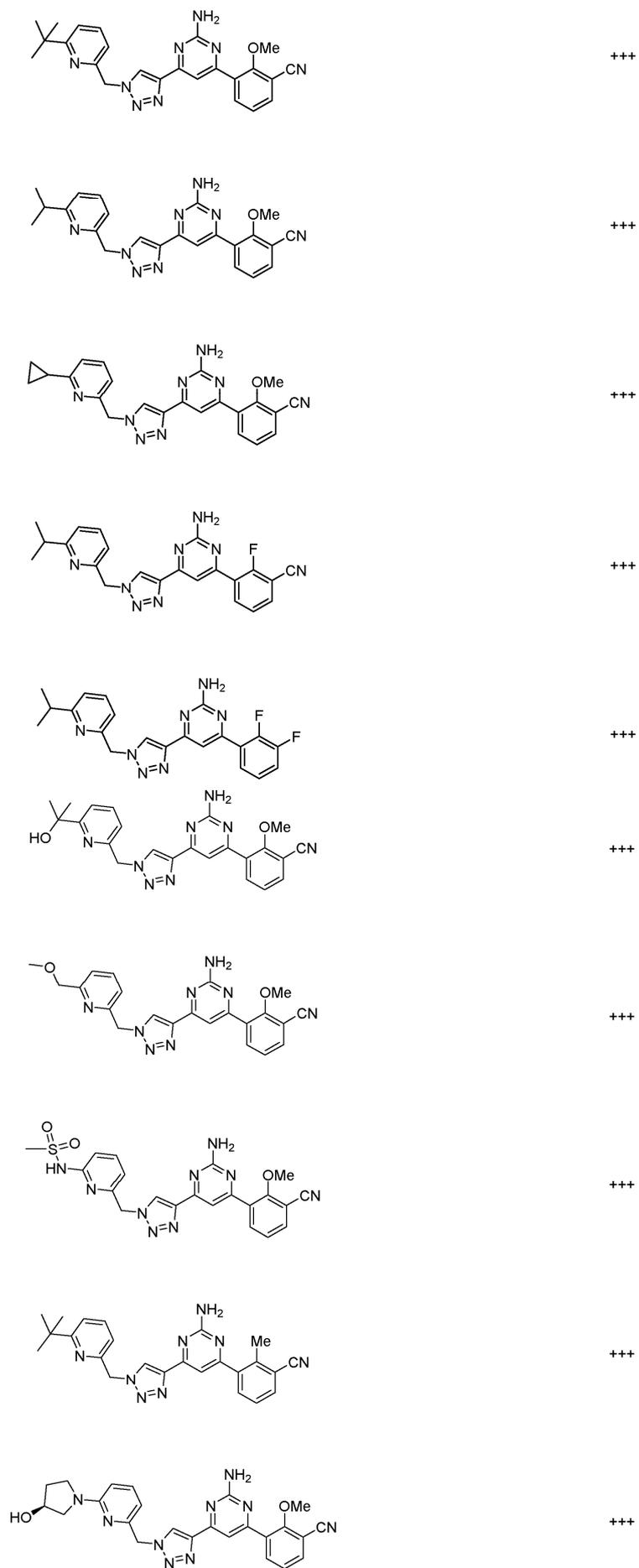
+++

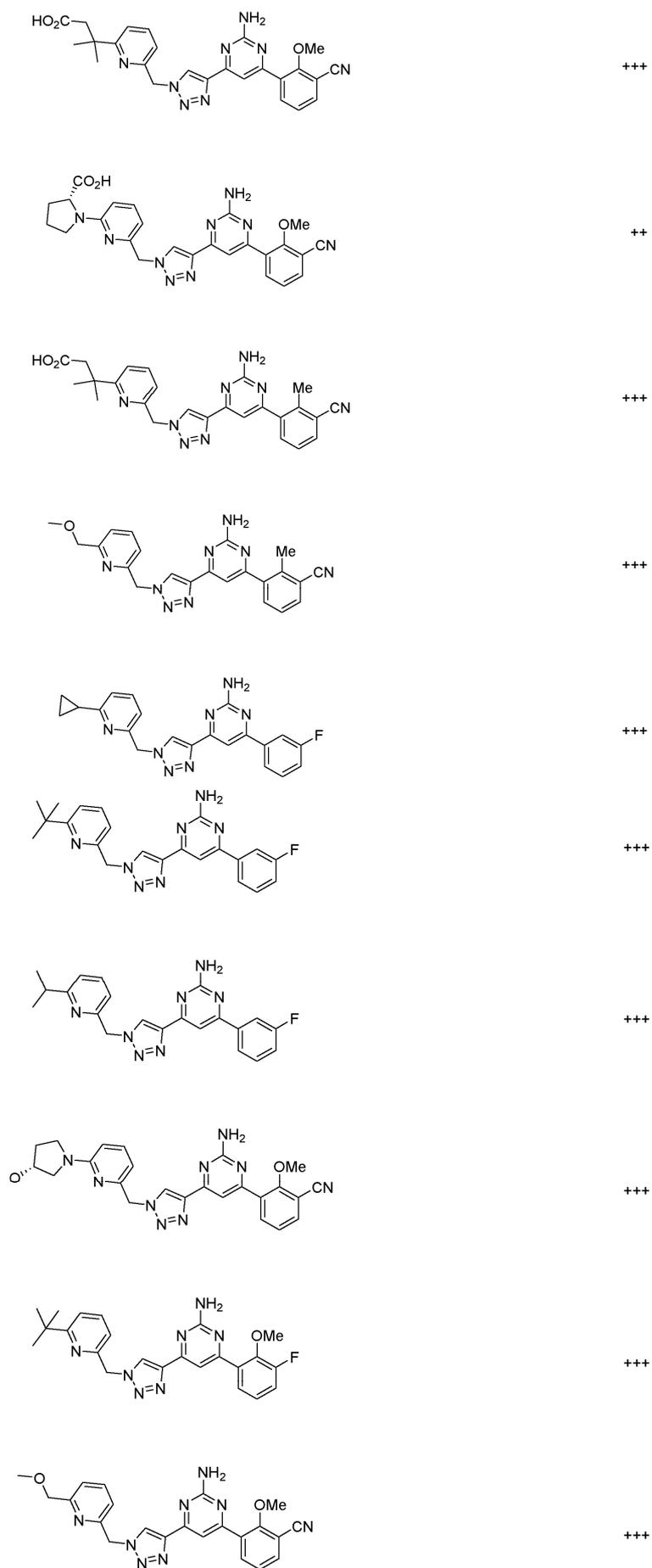


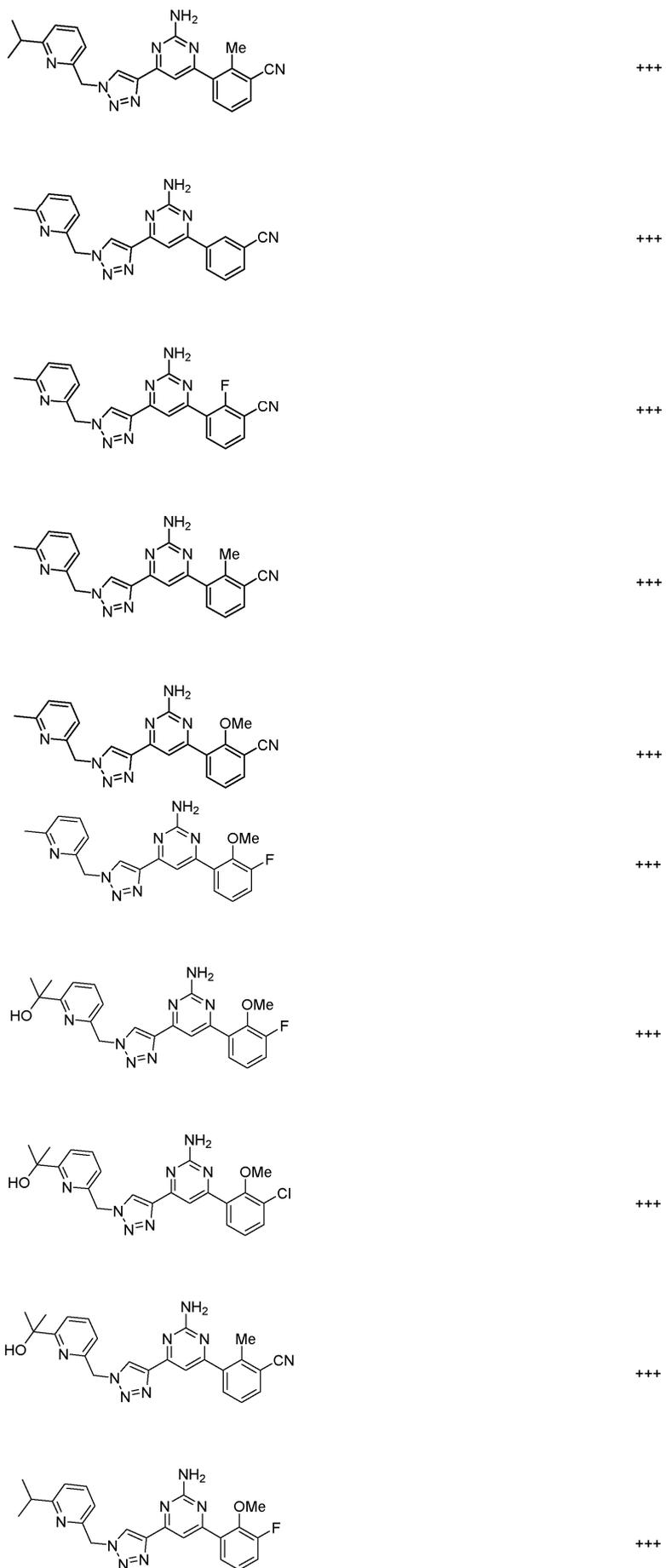
+++

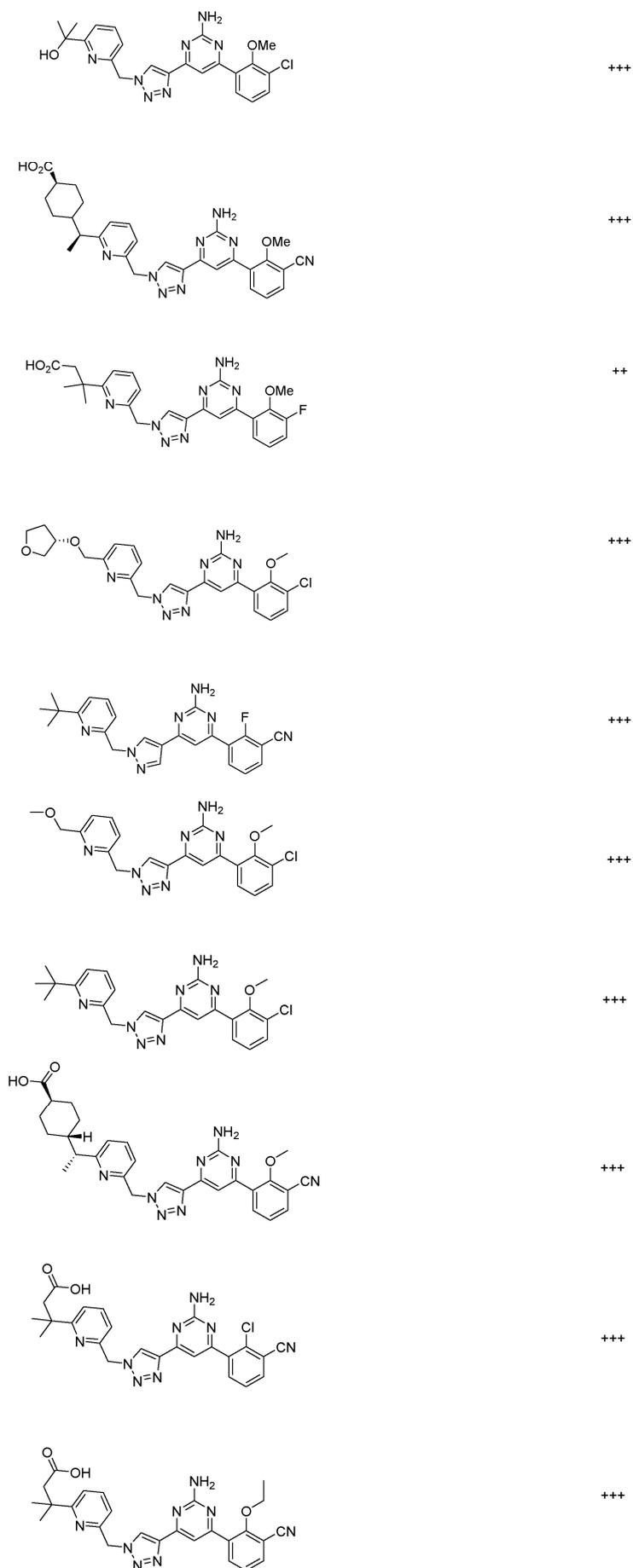


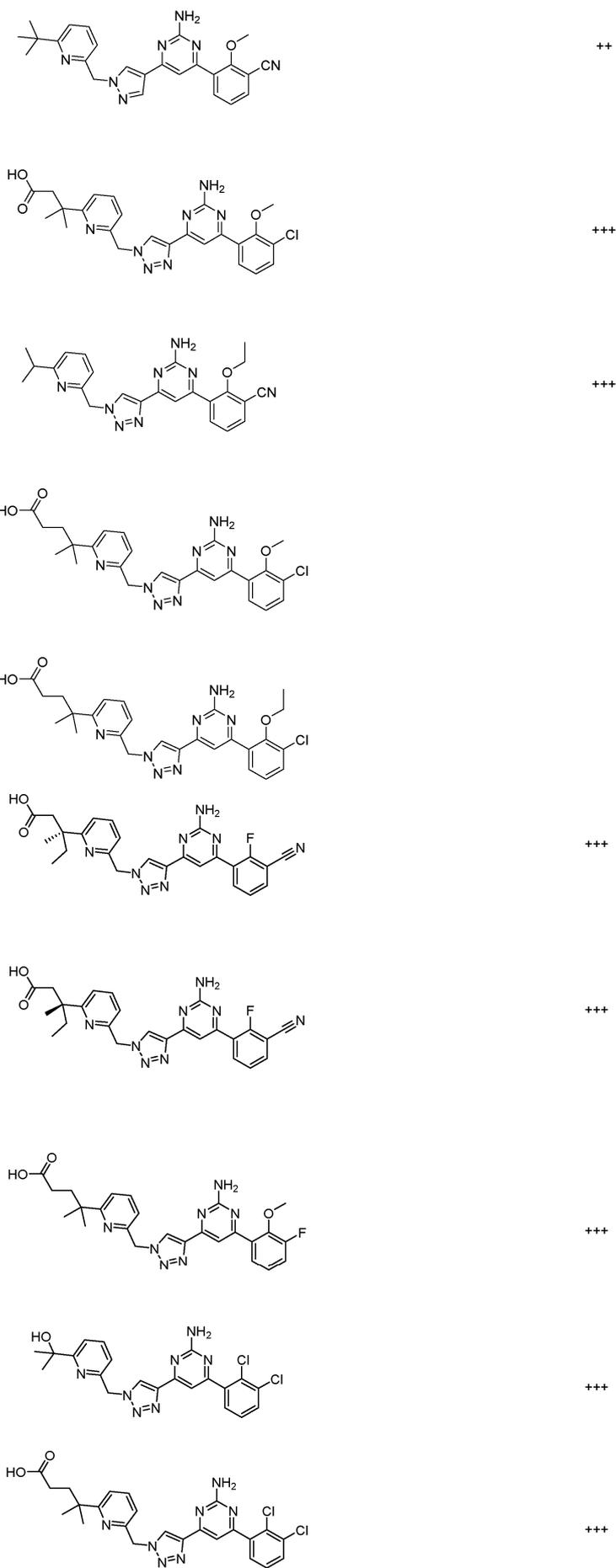


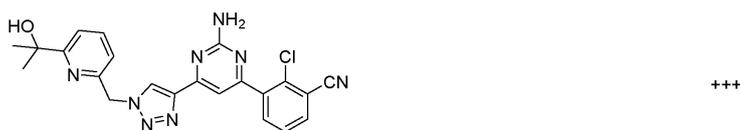
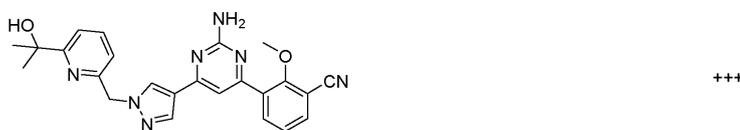
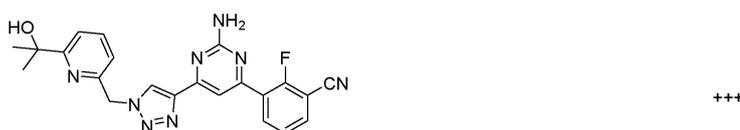
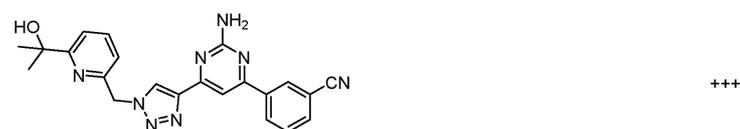
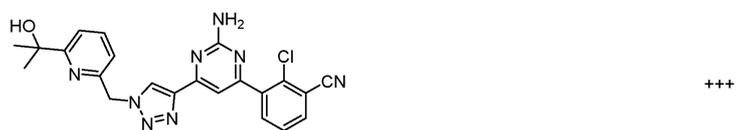
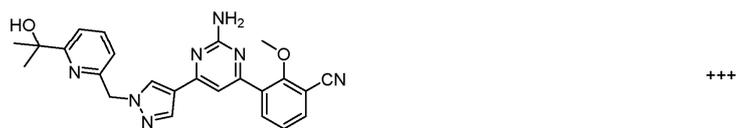
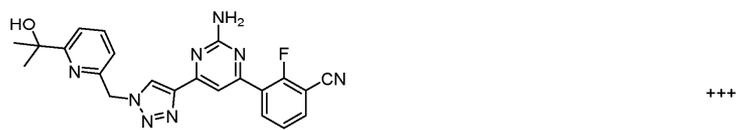
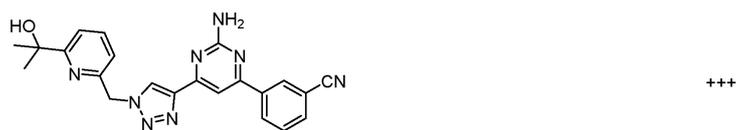


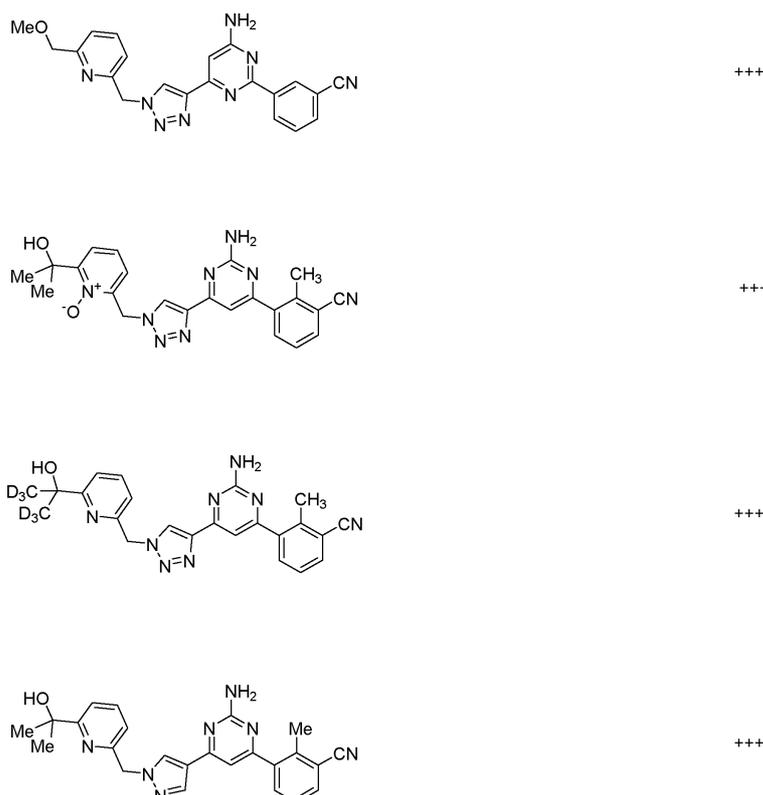










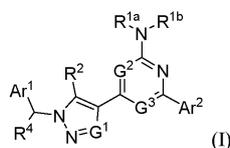


Здесь описаны конкретные воплощения данного изобретения, включая лучший способ, известный изобретателям для осуществления изобретения. По прочтении вышеприведенного описания лицам, работающим в данной области, могут стать очевидными варианты раскрытых воплощений, и ожидается, что специалисты в данной области могут использовать такие варианты, как потребуется. Соответственно, предполагается, что изобретение может применяться на практике и по-другому, чем конкретно описано здесь, и что изобретение включает в себя все модификации и эквиваленты предмета изобретения, изложенного в прилагаемой формуле изобретения, в той мере, как это разрешается соответствующим законодательством. Более того, изобретение охватывает любые комбинации вышеописанных элементов во всех возможных вариантах, если не указано иначе здесь или же явно не противоречит контексту.

Все публикации, патентные заявки, номера доступа и другие ссылки, приведенные в данном описании, включены сюда путем ссылки так, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка была специально и индивидуально указана как включенная в виде ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



либо его фармацевтически приемлемая соль,

где G^1 означает N или CR^{3a} ;

G^2 означает N или CR^{3b} ;

G^3 означает N или CR^{3c} ;

R^{3a} , R^{3b} и R^{3c} , каждый независимо, означают H, дейтерий или C_{1-6} алкил;

R^{1a} и R^{1b} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из:

i) H или дейтерия,

ii) C_{1-8} алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^5 ,

iii) $-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^5 ,

iv) $-C(O)-R^6$,

v) Y, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^7 , и

vi) $-X^1-Y$, необязательно замещенного 1-3 заместителями R^7 ;

или R^{1a} и R^{1b} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-3 заместителями R^8 , причем гетероциклоалкил содержит 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

каждый Y означает C₃₋₈циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

R² и R⁴, каждый независимо, означают H, дейтерий или C₁₋₃алкил;

Ar¹ означает 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R⁹;

Ar² означает фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R¹⁰;

где 5-6-членный гетероарил у Ar¹ и Ar², каждый независимо, содержит 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N, N⁺-O⁻ и S;

каждый X¹ означает C₁₋₆алкилен;

каждый R⁵ выбран независимо из группы, состоящей из гидроксила, C₃₋₈циклоалкила, фенила, -O-фенила, -C(O)OR^a и оксо;

каждый R⁶ означает C₁₋₈алкил или Y, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, -O-фенила, фенила и -O-C₁₋₈алкила;

каждый R⁷ выбран независимо из группы, состоящей из C₁₋₈алкила, гидроксила, -O-C₁₋₈алкила, оксо и C(O)OR^a;

каждый R⁸ выбран независимо из группы, состоящей из C₁₋₈алкила, гидроксила и оксо;

каждый R⁹ выбран независимо из группы, состоящей из C₁₋₈алкила, C₁₋₈дейтероалкила, -O-C₁₋₈алкила, -O-C₁₋₈дейтероалкила, -X¹-O-C₁₋₈алкила, -O-X¹-O-C₁₋₈алкила, -X¹-O-X¹-O-C₁₋₈алкила, -C(O)OR^a, галогена, циано, NR^bR^c, Y, -X¹-C₃₋₈циклоалкила и -X²-Z, где X² выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкилена, -C₁₋₆алкилен-O-, -C(O)- и -S(O)₂-, Z означает 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, причем каждый из указанных заместителей R⁹ необязательно замещен 1-3 R¹¹;

каждый R¹⁰ выбран независимо из группы, состоящей из C₁₋₈алкила, C₁₋₈дейтероалкила, галогена, циано, -O-C₁₋₈алкила, -O-C₁₋₈дейтероалкила, -X¹-O-C₁₋₈алкила, -O-X¹-O-C₁₋₈алкила, -S(O)₂-C₁₋₆алкила, -C(O)NR^dR^e и 4-6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, причем каждый из указанных заместителей R¹⁰ необязательно замещен 1-3 R¹², или же два R¹⁰ на соседних атомах кольца у Ar² необязательно соединяются с образованием 5-членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного 1-2 галогенами;

каждый R¹¹ выбран независимо из группы, состоящей из гидроксила, галогена, циано, -NR^dR^e, -C(O)OR^a, фенила, C₃₋₈циклоалкила и C₁₋₄алкила, необязательно замещенного C(O)OR^a;

каждый R¹² выбран независимо из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, -C(O)OR^a; а

каждый R^a означает H, дейтерий или C₁₋₆алкил;

каждый R^b и R^c выбран независимо из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₈алкила, -S(O)₂-C₁₋₆алкила, -C(O)OR^a и -X¹-C(O)OR^a;

каждый R^d и R^e выбран независимо из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁₋₈алкила, -S(O)₂-C₁₋₆алкила;

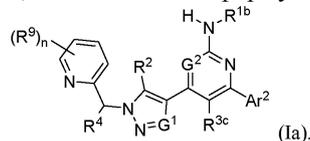
при условии, что когда каждый G¹ и G² означает N, G³ означает CH, R² означает CH₃, а каждый R^{1a} и R^{1b} означает H или дейтерий, то Ar² не означает 2-тиенил, фенил, 2-, 3- или 4-метоксифенил, 3- или 4-галофенил, 2,4-диметоксифенил, 2,4-дихлорфенил либо 2- или 4-метилфенил.

2. Соединение по п.1, где Ar¹ выбран из группы, состоящей из пиридила, пиридил-N-оксида, имидазолила, пиразолила и тиазолила, необязательно замещенных 1-3 R⁹.

3. Соединение по п.2, где Ar¹ означает пиридил, необязательно замещенный 1-3 R⁹.

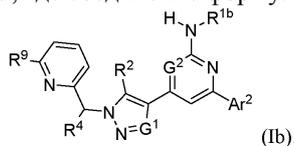
4. Соединение по любому из пп.1-3, где G³ означает CR^{3c}.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где соединение формулы (I) представлено формулой (Ia)



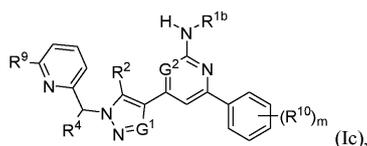
где n - целое число от 0 до 2.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где соединение формулы (I) представлено формулой (Ib)



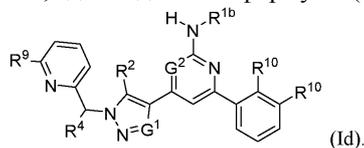
7. Соединение по любому из пп.1-6, где Ar² замещен 1-3 R¹⁰ и по меньшей мере один R¹⁰ означает циано.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где соединение формулы (I) представлено формулой (Ic)



где m - целое число от 0 до 2.

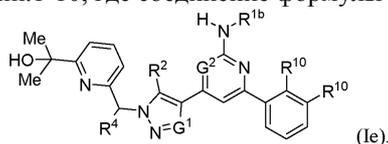
9. Соединение по любому из пп.1-8, где соединение формулы (I) представлено формулой (Id)



10. Соединение по любому из пп.1-9, где каждый R^9 выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-8} дейтероалкила, $-O-C_{1-8}$ алкила, $-O-C_{1-8}$ дейтероалкила, $-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-O-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-X^1-O-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, причем каждый из указанных заместителей R^9 необязательно замещен 1-3 R^{11} .

11. Соединение по любому из пп.1-9, где каждый R^9 выбран независимо из группы, состоящей из $-C(O)OR^a$, $-NR^bR^c$, Y , $-X^1-C_{3-8}$ циклоалкила и $-X^2-Z$, а X^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, $-C_{1-6}$ алкилен- $O-$, $-C(O)-$ и $-S(O)_2-$, Z означает 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома на вершинах кольца, выбранных из группы, состоящей из O , N и S , причем каждый из указанных заместителей R^9 необязательно замещен 1-3 R^{11} .

12. Соединение по любому из пп.1-10, где соединение формулы (I) представлено формулой (Ie)



13. Соединение по любому из пп.1-12, где G^2 означает N .

14. Соединение по любому из пп.1-13, где G^1 означает N .

15. Соединение по любому из пп.1-13, где G^1 означает CR^{3a} .

16. Соединение по любому из пп.1-15, где R^2 означает H .

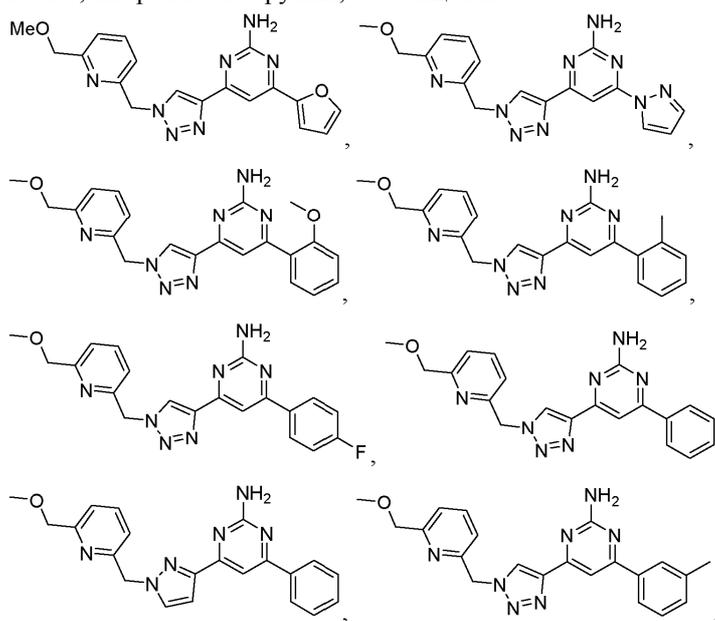
17. Соединение по любому из пп.1-16, где R^4 означает H .

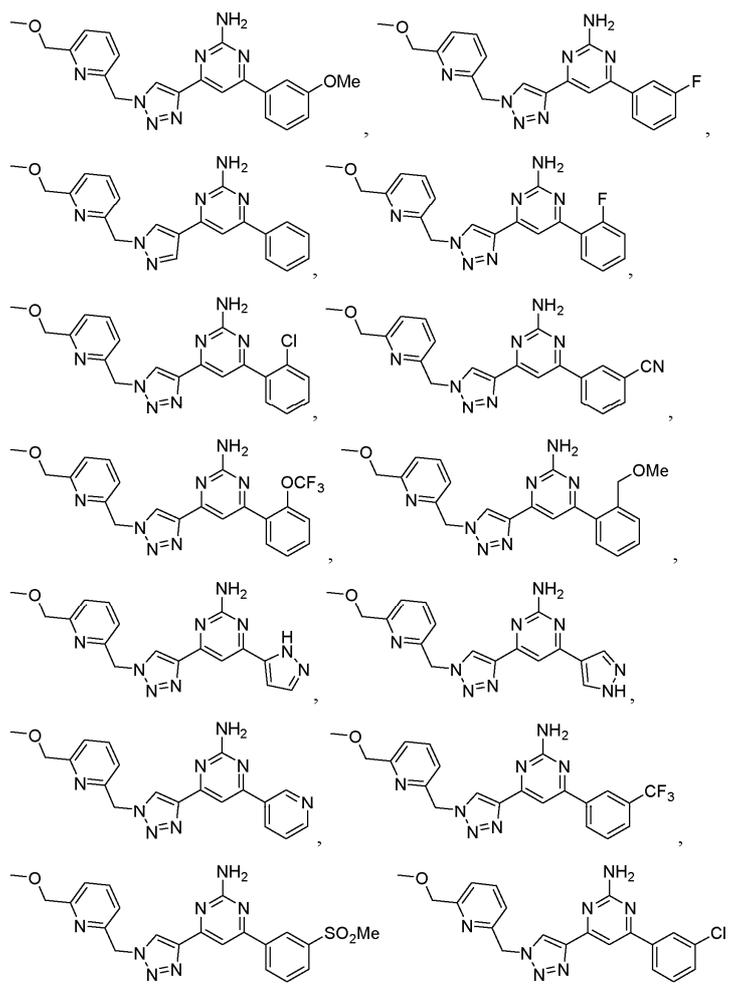
18. Соединение по любому из пп.5-17, где R^{1b} означает H .

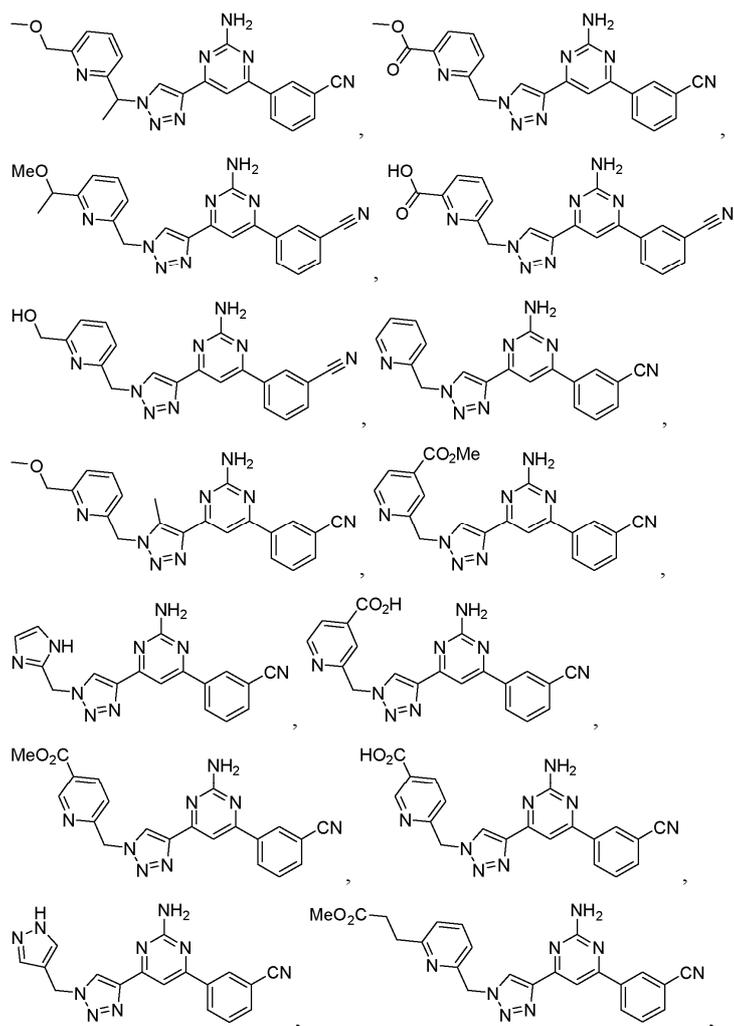
19. Соединение по любому из пп.5-18, где каждый R^{10} выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, галогена, циано, $-O-C_{1-8}$ алкила, $-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, $-O-X^1-O-C_{1-8}$ алкила, причем каждый из указанных заместителей R^{10} необязательно замещен 1-3 R^{12} .

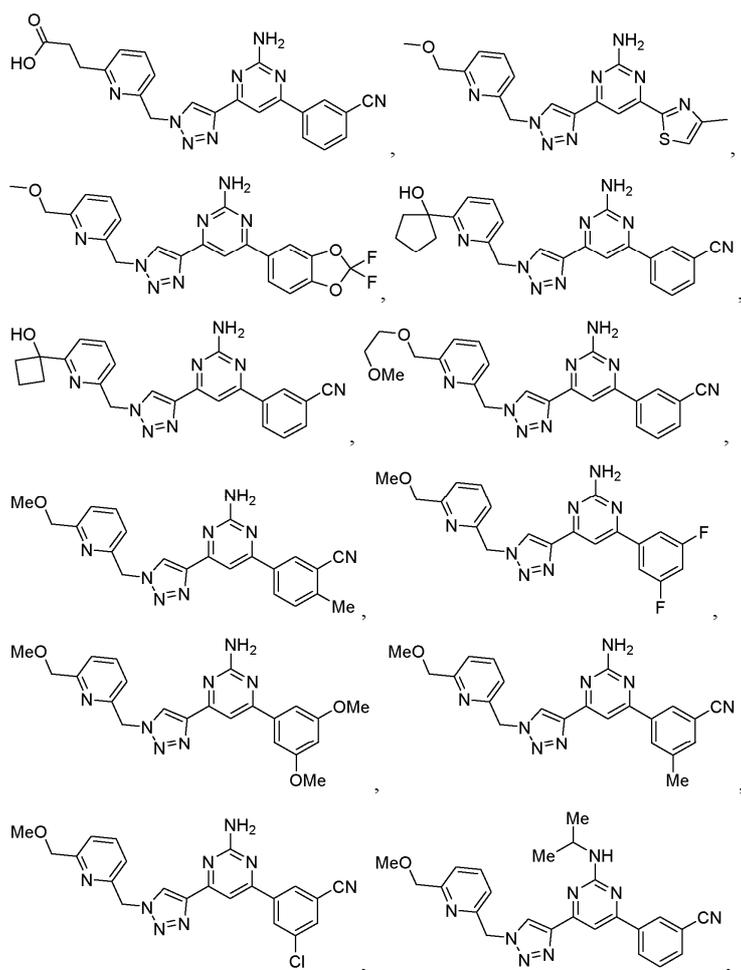
20. Соединение по п.19, где каждый R^{10} выбран независимо из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, галогена, циано, $-O-C_{1-8}$ алкила.

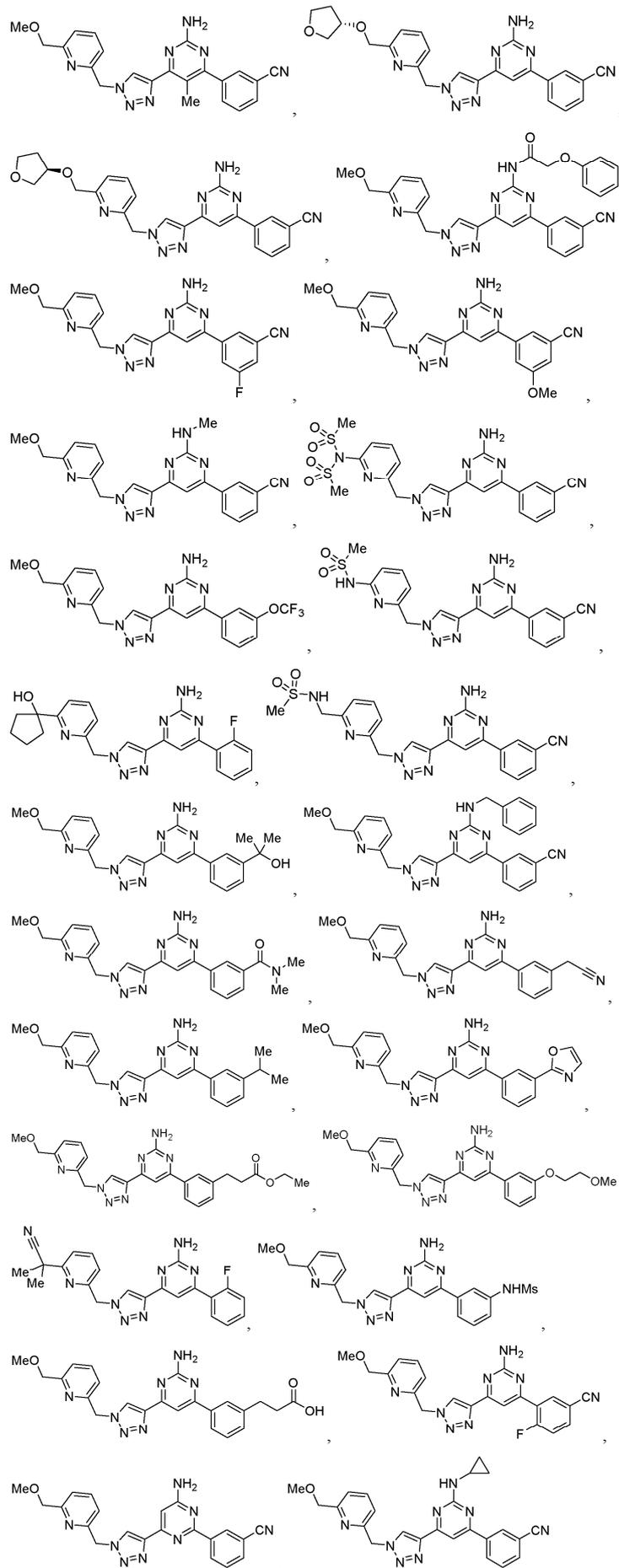
21. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

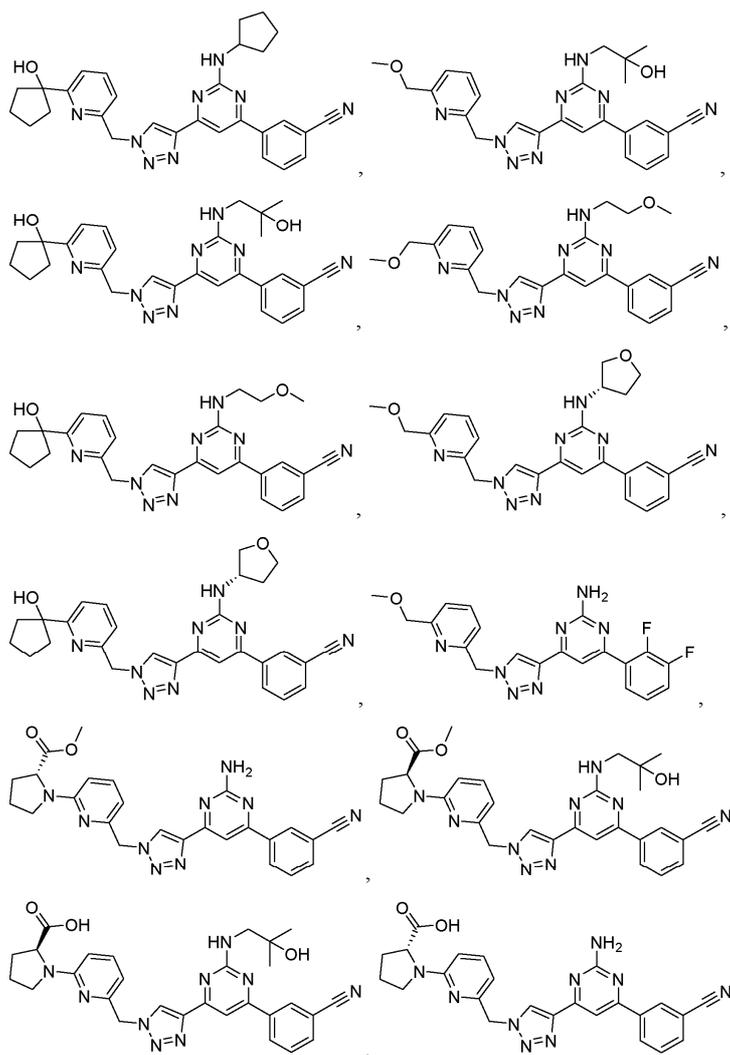


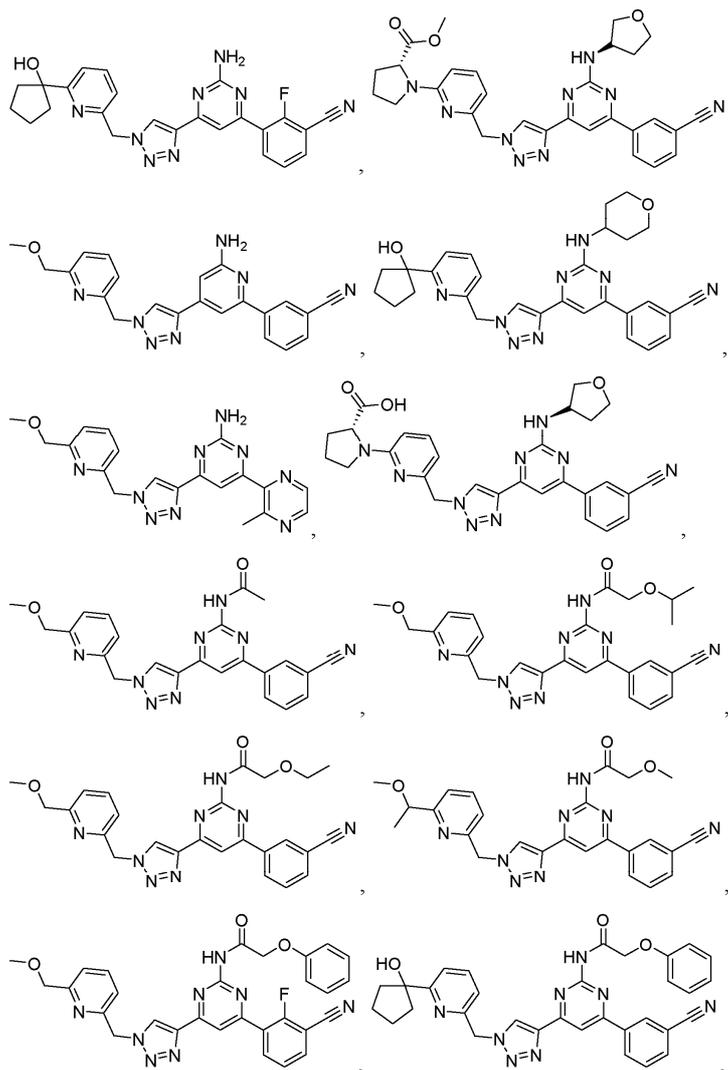


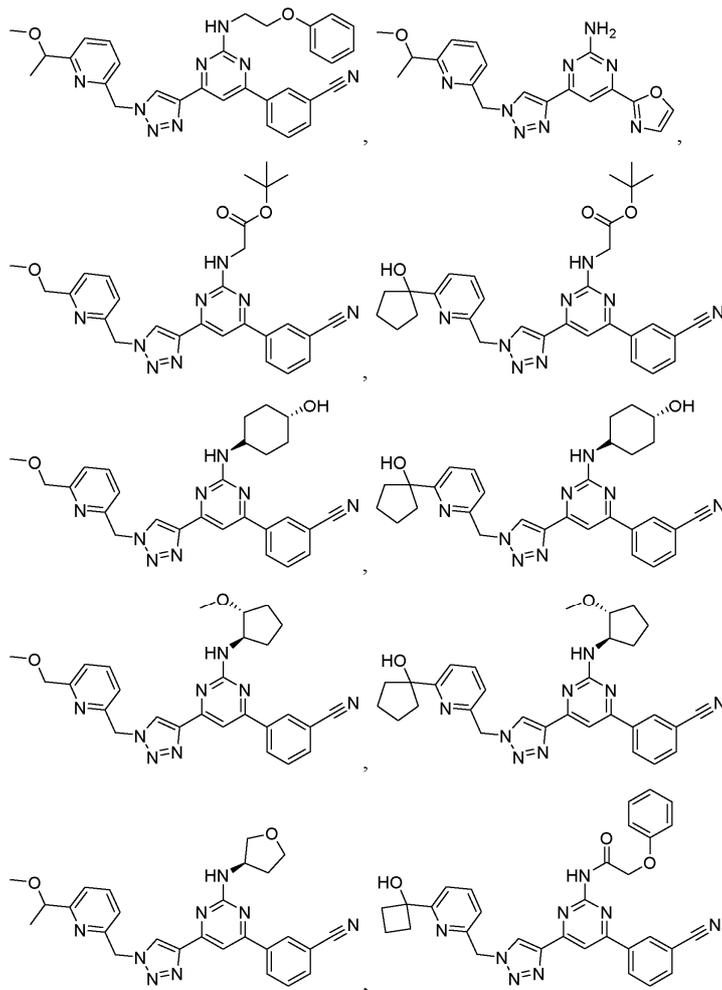


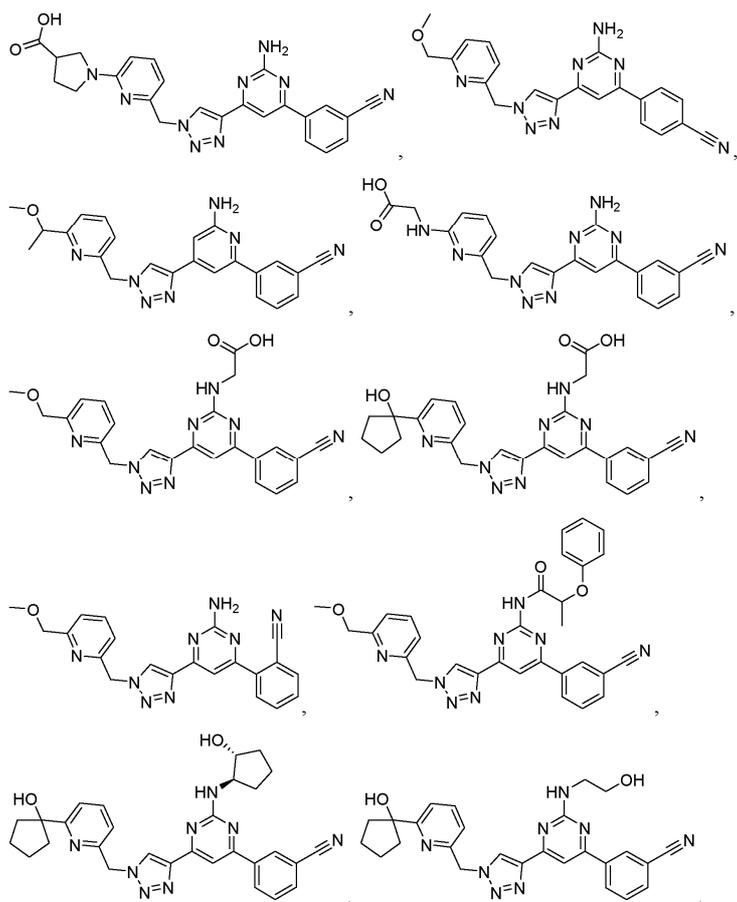


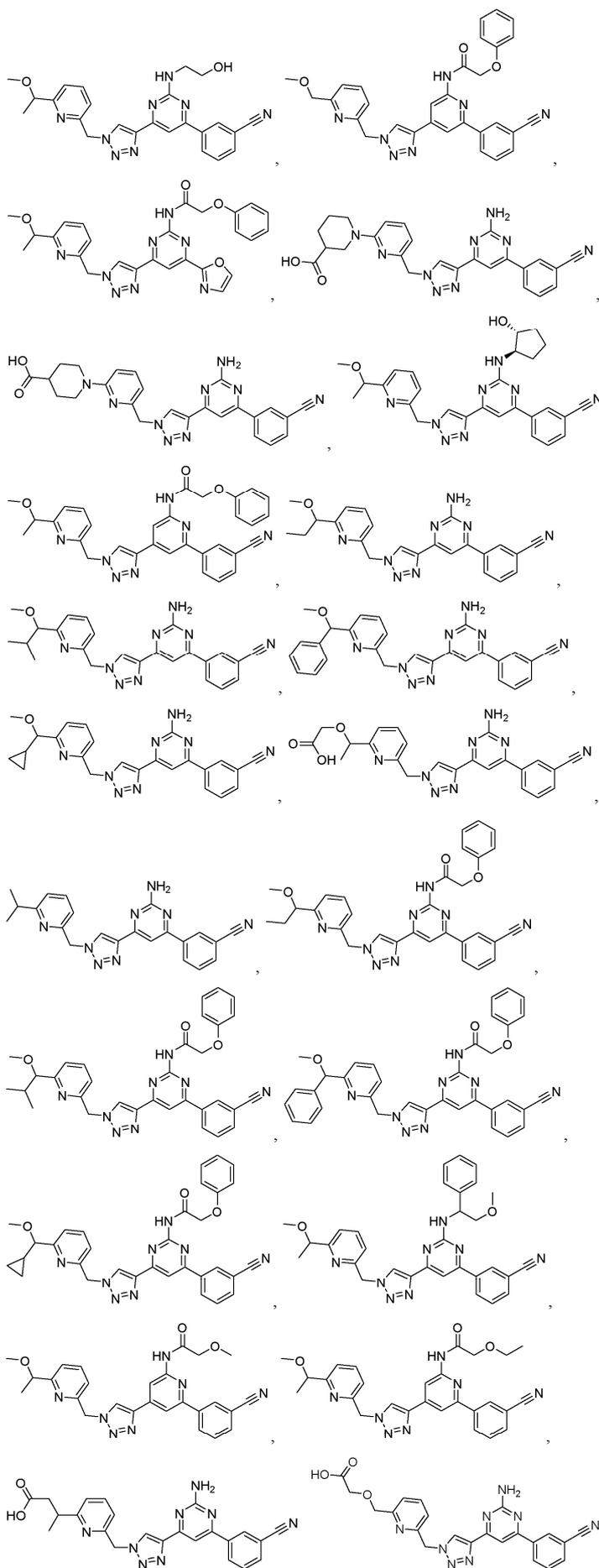


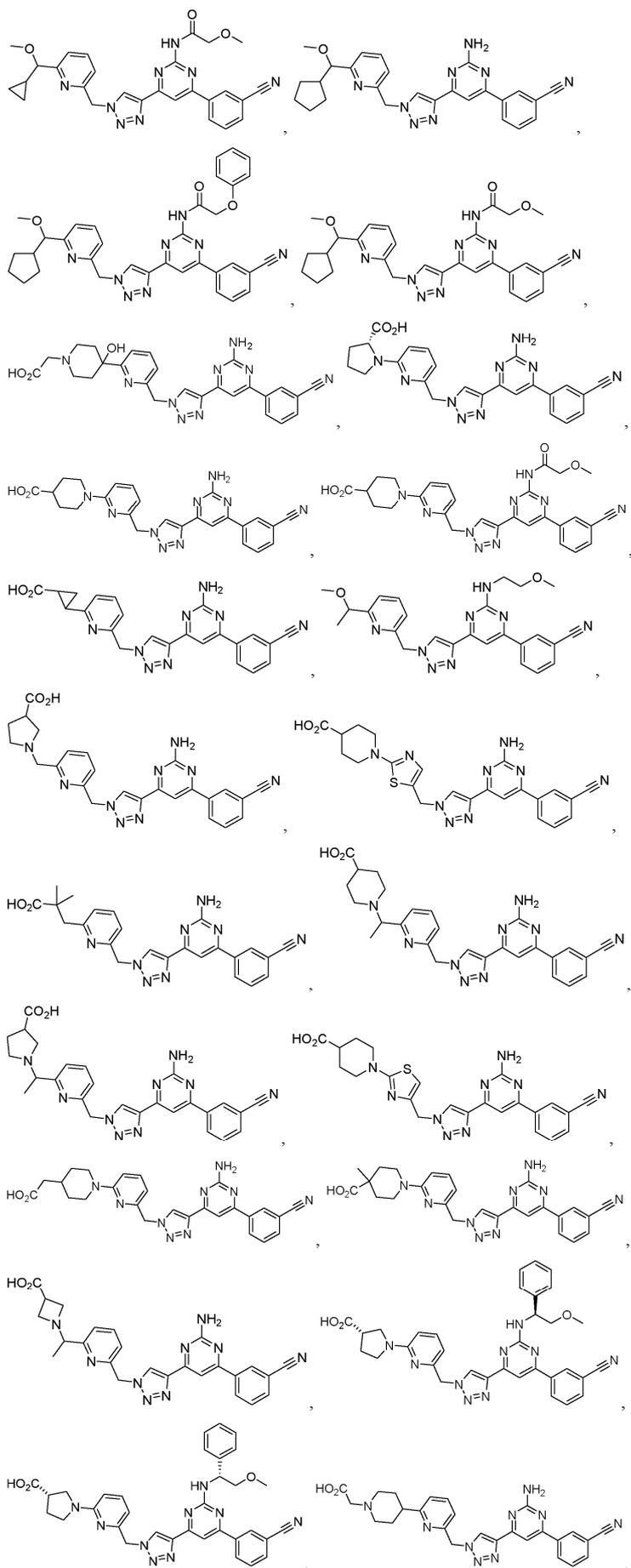


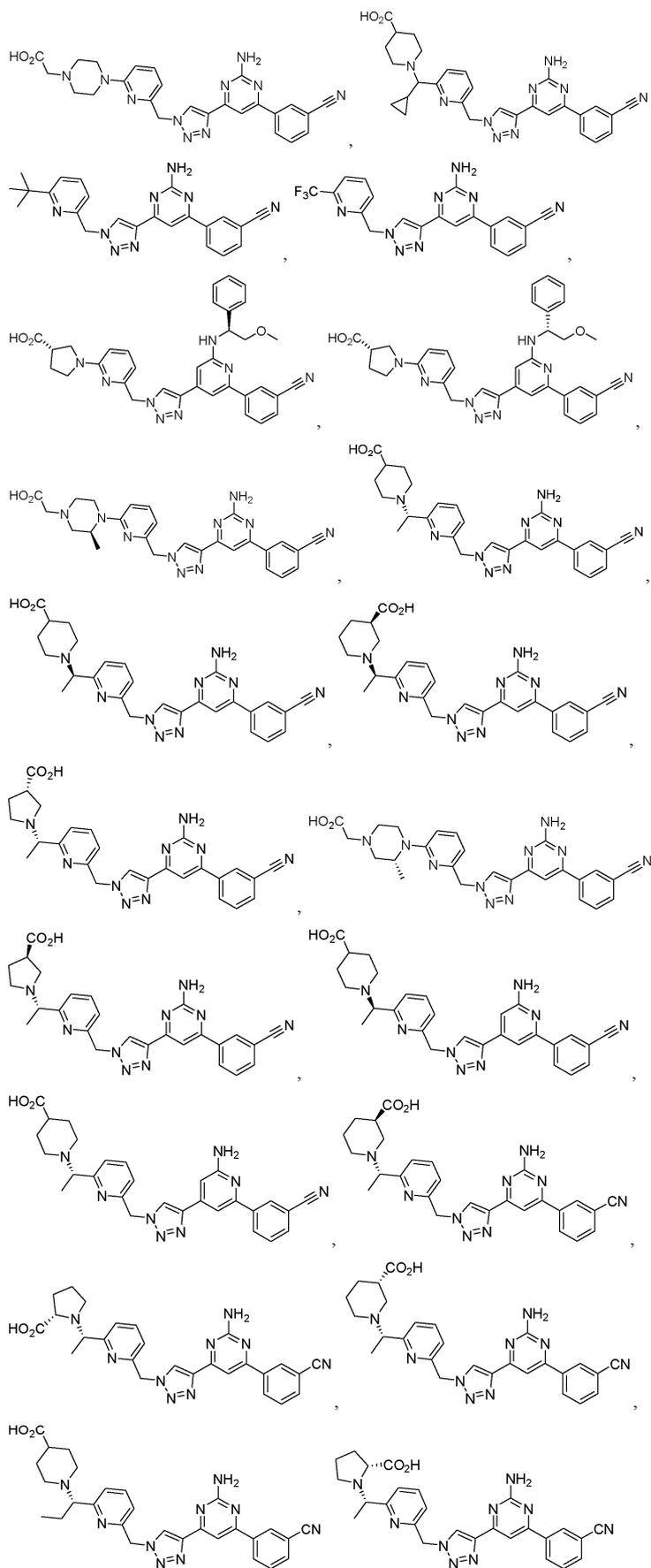


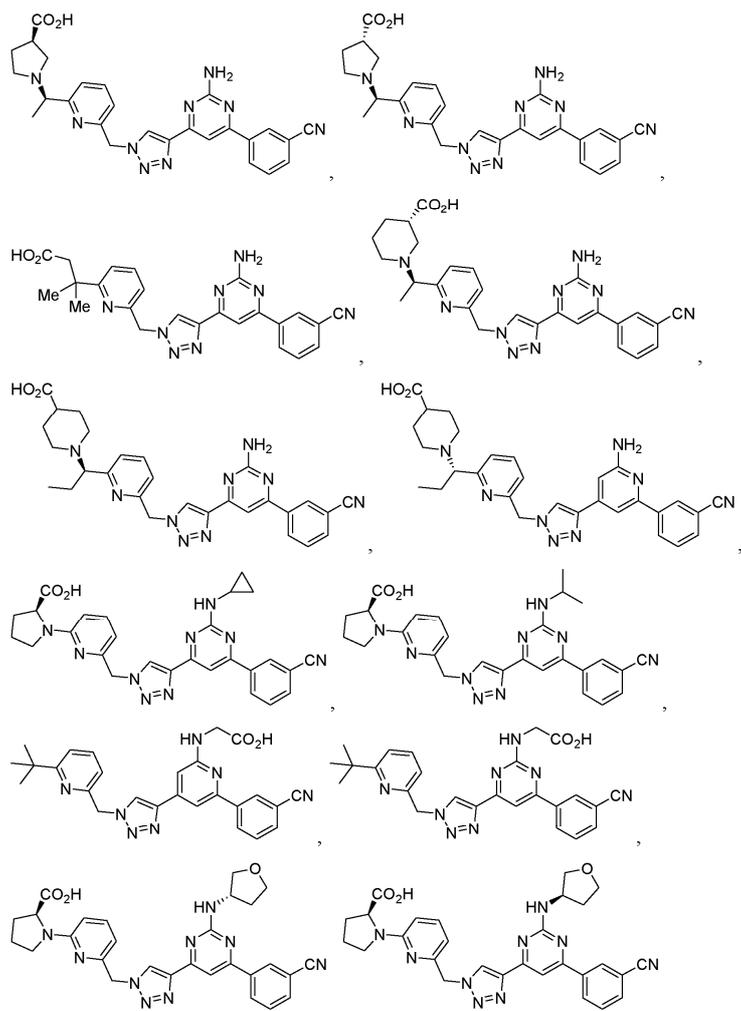


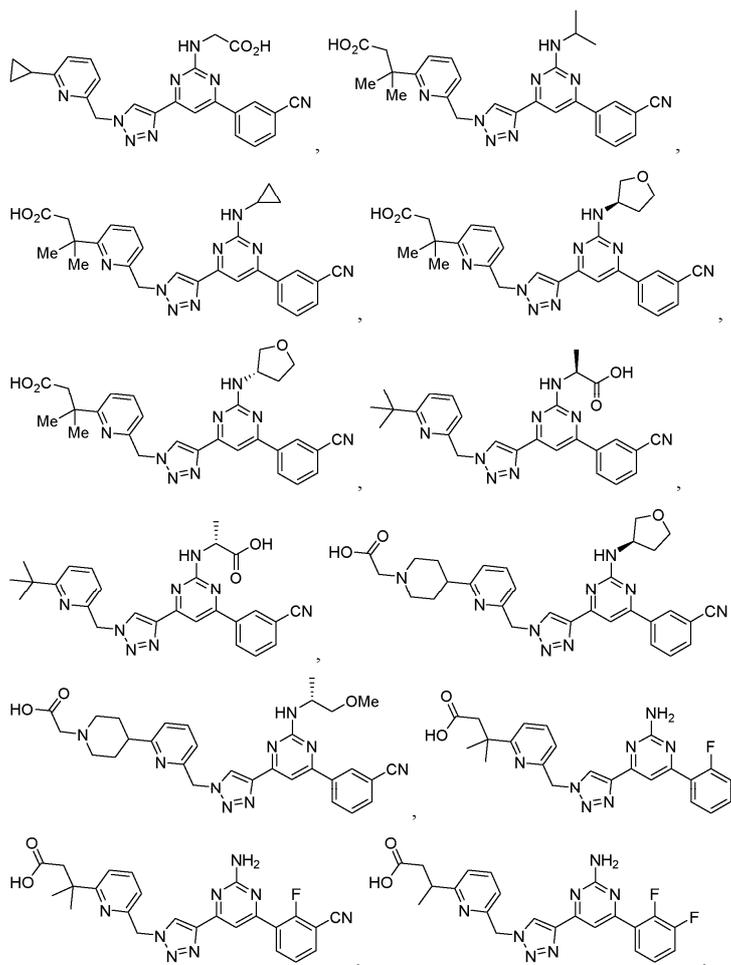


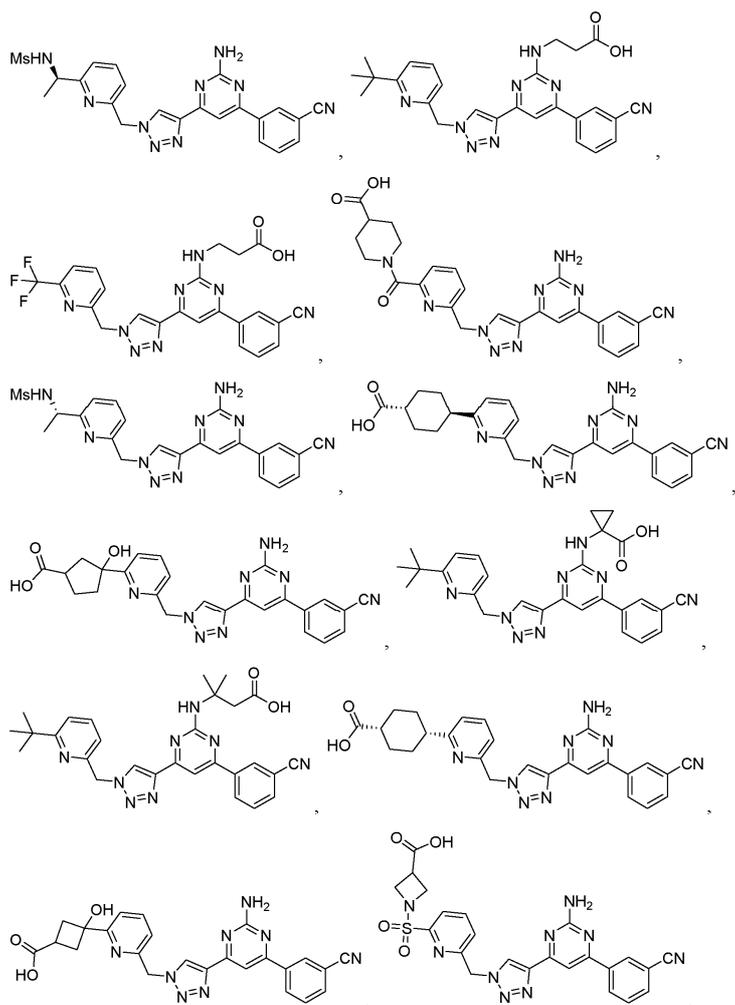


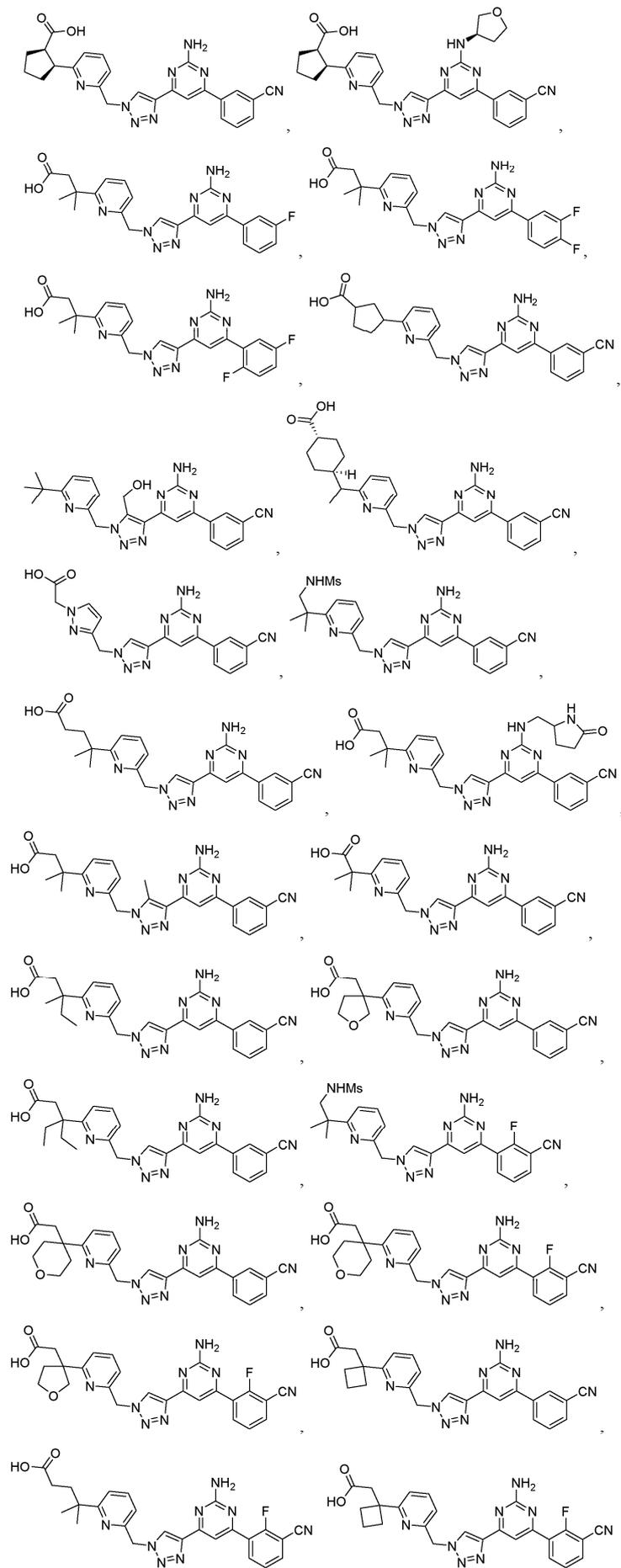


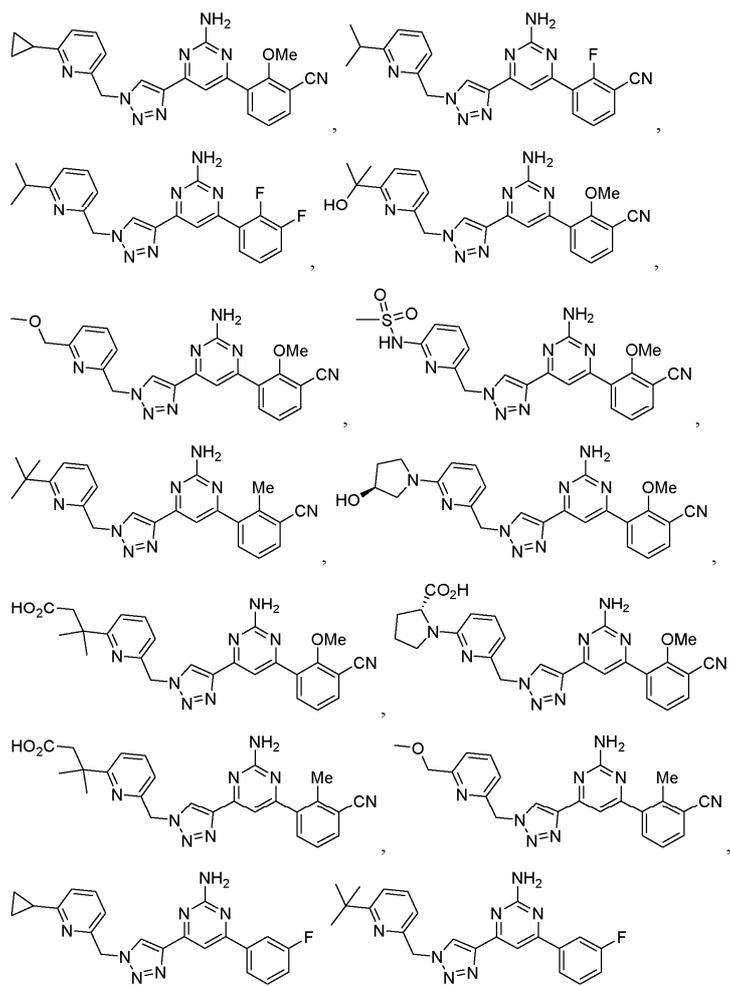


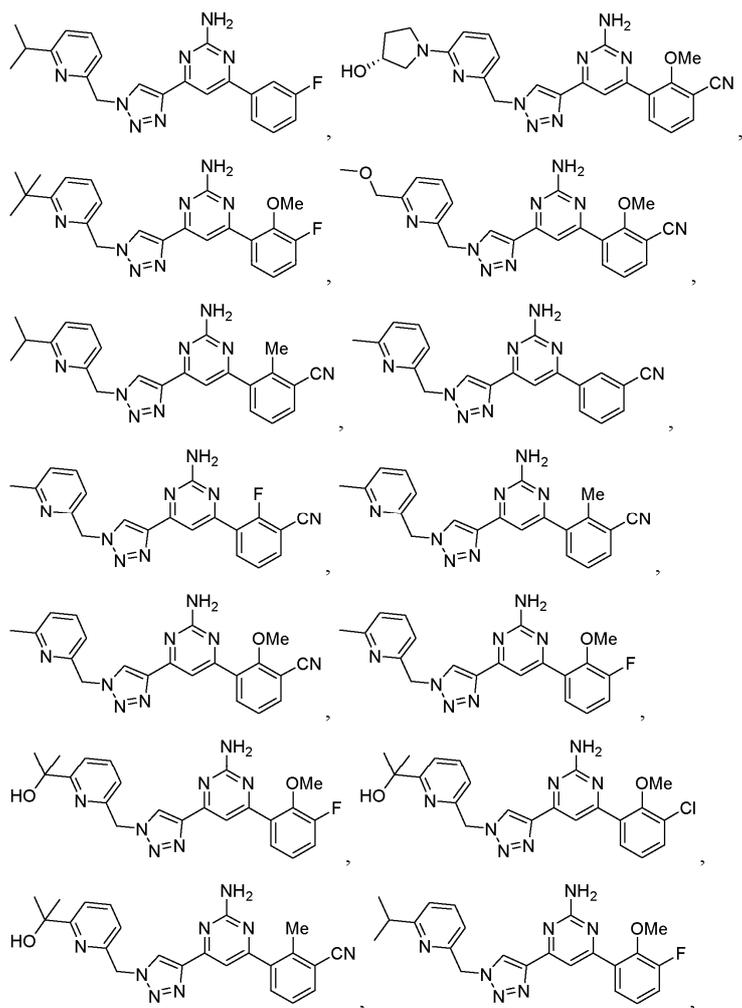


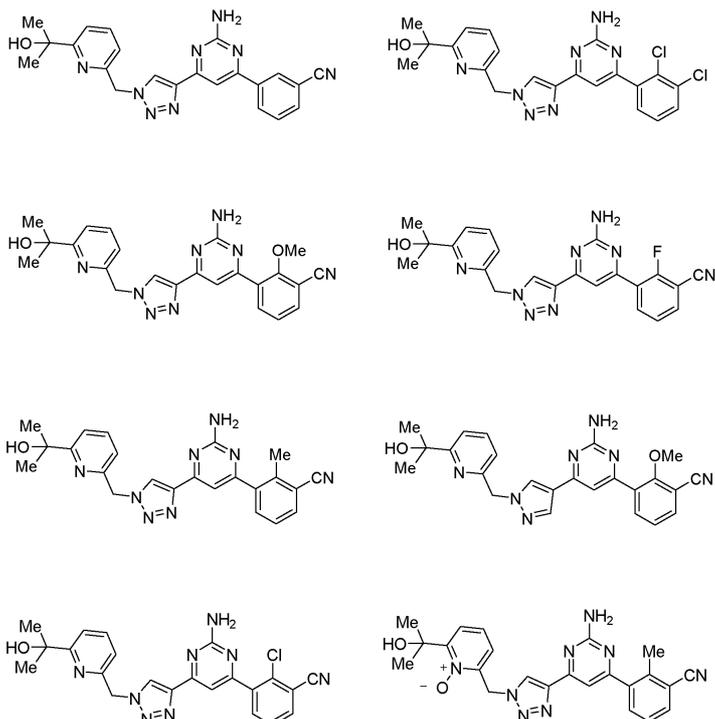




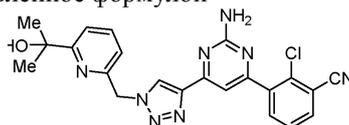






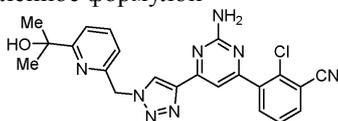


23. Соединение по п.1, представленное формулой

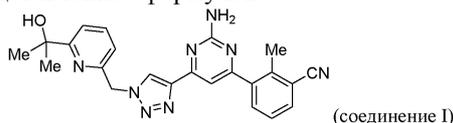


или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п.1, представленное формулой



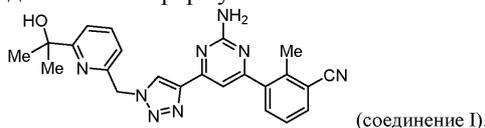
25. Соединение по п.1, представленное формулой



(соединение I)

или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п.1, представленное формулой



(соединение I).

27. Фармацевтическая композиция для ингибирования по крайней мере одного из A_{2A} и A_{2B} аденозиновых рецепторов, содержащая соединение по любому из пп.1-26 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

28. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного, по крайней мере частично, аденозиновыми A_{2A} -рецепторами (A_{2AR}) или аденозиновыми A_{2B} -рецепторами (A_{2BR}), причем данный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по пп.1-26.

29. Способ по п.28, где заболевание, расстройство или состояние, по крайней мере частично, опосредовано A_{2AR} .

30. Способ по п.28, где заболевание, расстройство или состояние, по крайней мере частично, опосредовано A_{2BR} .

31. Способ по п.28, где заболевание, расстройство или состояние, по крайней мере частично, опосредовано рецепторами и A_{2AR} , и A_{2BR} .

32. Способ по п.29, где указанное соединение вводится в количестве, эффективном для регрессии или прекращения прогрессирования опосредованной A_{2AR} иммуносупрессии.

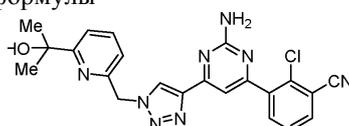
33. Способ по любому из пп.28-32, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой рак.

34. Способ по п.33, где рак представляет собой рак простаты, толстой кишки, прямой кишки, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, эндометрия, головного мозга, печени, мочевого пузыря, яичников, яичек, головы, шеи, кожи, мезотелия, лейкоцитов, пищевода, молочной железы, мышц, соединительной ткани, легких, надпочечников, щитовидной железы, почек или кости или же глиобластому, мезотелиому, почечно-клеточный рак, карциному желудка, саркому, хориокарциному, базально-клеточный рак кожи или семиному яичников.

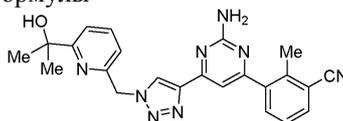
35. Способ по п.33, где рак выбран из группы, состоящей из меланомы, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака простаты, рака легких, лейкемии, опухоли головного мозга, лимфомы, рака яичников, саркомы Капоши, почечно-клеточного рака, рака головы и шеи и рака пищевода.

36. Способ по п.33, где рак выбран из группы, состоящей из рака простаты, рака легких, немелкоклеточной карциномы легких, колоректального рака, рака поджелудочной железы и рака молочной железы.

37. Способ по п.36, причем данный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы



38. Способ по п.36, причем данный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы



39. Способ по любому из пп.28-32, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой иммунологическое заболевание, расстройство или состояние.

40. Способ по п.39, где иммунологическое заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, почечной недостаточности, волчанки, астмы, псориаза, колита, панкреатита, аллергии, фиброза, анемии, фибромиалгии, болезни Альцгеймера, застойной сердечной недостаточности, инсульта, стеноза клапана аорты, артериосклероза, остеопороза, болезни Паркинсона, инфекций, болезни Крона, язвенного колита, аллергического контактного дерматита и других экзем, системного склероза и рассеянного склероза.

41. Комбинация для ингибирования по крайней мере одного из A_{2A} и A_{2B} аденозиновых рецепторов, включающая соединение по любому из пп.1-26 и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, ингибитора контрольной точки иммунитета и лучевой терапии.

42. Комбинация по п.41, где по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор контрольной точки иммунитета.

43. Комбинация по п.42, где ингибитор контрольной точки иммунитета блокирует активность по меньшей мере одного из числа PD1 (белок-1 запрограммированной смерти клеток), PDL1 (лиганд PD1), CTLA4 (ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген-4), TIGIT (клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM) или TIM3 (белок-3 Т-клеточной мембраны).

44. Комбинация по п.43, где ингибитор контрольной точки иммунитета блокирует активность PD1 или PDL1.

45. Комбинация по п.44, где ингибитор контрольной точки иммунитета выбран из группы, состоящей из ниволумаба, пембролизумаба, ламбролизумаба, авелумаба, атезолизумаба и дурвалумаба.

46. Комбинация по п.44 или 45, дополнительно включающая дополнительное терапевтическое средство, которое блокирует активность TIGIT.

47. Комбинация по п.46, где дополнительное терапевтическое средство блокирует активность TIGIT путем активации его лиганда.

48. Комбинация по п.42, где ингибитор контрольной точки иммунитета блокирует активность TIGIT.

49. Комбинация по п.48, где ингибитор контрольной точки иммунитета блокирует активность TIGIT путем активации его лиганда.

50. Комбинация по любому из пп.42-49, дополнительно включающая химиотерапевтическое средство.

51. Комбинация по п.50, где химиотерапевтическое средство включает химиотерапевтическое средство на основе платины или на основе антрациклина.

52. Комбинация по п.51, где химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и доксорубицина.
53. Комбинация по любому из пп.42-52, дополнительно включающая лучевую терапию.
54. Комбинация по п.41, где по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство.
55. Комбинация по п.54, где химиотерапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство на основе платины или на основе антрациклина.
56. Комбинация по п.55, где химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и доксорубицина.
57. Комбинация по п.55 или 56, дополнительно включающая лучевую терапию.
58. Способ лечения рака у субъекта, который включает введение данному субъекту эффективного количества соединения по пп.1-26 и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, где дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, ингибитора контрольной точки иммунитета и лучевой терапии.
59. Способ по п.58, где по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор контрольной точки иммунитета.
60. Способ по п.59, где ингибитор контрольной точки иммунитета блокирует активность по меньшей мере одного из числа PD1 (белок-1 запрограммированной смерти клеток), PDL1 (лиганд PD1), CTLA4 (ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген-4), TIGIT (клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM) или TIM3 (белок-3 Т-клеточной мембраны).
61. Способ по п.60, где ингибитор контрольной точки иммунитета блокирует активность PD1 или PDL1.
62. Способ по п.61, где ингибитор контрольной точки иммунитета выбран из группы, состоящей из ниволумаба, пембролизумаба, ламбролизумаба, авелумаба, атезолизумаба и дурвалумаба.
63. Способ по п.61 или 62, дополнительно включающий дополнительное терапевтическое средство, которое блокирует активность TIGIT.
64. Способ по п.63, где дополнительное терапевтическое средство блокирует активность TIGIT путем активации его лиганда.
65. Способ по п.59, где ингибитор контрольной точки иммунитета блокирует активность TIGIT.
66. Способ по п.65, где ингибитор контрольной точки иммунитета блокирует активность TIGIT путем активации его лиганда.
67. Способ по любому из пп.59-66, дополнительно включающий химиотерапевтическое средство.
68. Способ по п.67, где химиотерапевтическое средство включает химиотерапевтическое средство на основе платины или на основе антрациклина.
69. Способ по п.68, где химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и доксорубицина.
70. Способ по любому из пп.59, 60, дополнительно включающий лучевую терапию.
71. Способ по п.58, где по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство представляет собой режим химиотерапии.
72. Способ по п.71, где режим химиотерапии включает в себя химиотерапевтическое средство на основе платины или на основе антрациклина.
73. Способ по п.72, где химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и доксорубицина.
74. Способ по п.72 или 73, дополнительно включающий лучевую терапию.
75. Способ по любому из пп.58-73, где соединение и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводятся в комбинации.
76. Способ по любому из пп.58-73, где соединение и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство вводятся последовательно.
77. Способ по любому из пп.58-73, где периоды лечения при введении соединения и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства перекрываются.

